



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

공학석사 학위논문

PUA mesh를 가지는 자기영동 기반
미세유체 칩의 설계 및 제작에 관한
연구

A Study on Design and Fabrication of
Magnetophoresis-based Microfluidic Chip with
Polyurethane Acrylate Mesh

2017 년 8 월

서울대학교 대학원

전기·정보공학부

정 명 진

PUA mesh를 가지는 자기영동 기반 미세유체 칩 설계 및 제작에 관한 연구

지도 교수 김 용 권

이 논문을 공학석사 학위논문으로 제출함
2017 년 8 월

서울대학교 대학원
전기·정보공학부
정 명 진

정명진의 공학석사 학위논문을 인준함
2017 년 8 월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

본 논문에서는 기존의 미세 유체 칩과 다르게 새로운 방식으로, 폴리머 특징과 매우 용이한 소프트 MEMS 공정을 이용하여 미세유체역학·전자기학적으로 간단한 지배 방정식 모델을 따르는 자기영동 (magnetophoresis) 기반의 마이크로 비드 분리 및 형광 검출 (fluorescent detection)이 가능한 슬릿 모양 (slit shape)의 망 형태(mesh-type) 폴리우레탄 아크릴 막 (polyurethane acrylate membrane, PUA)을 가지는 기하학적으로 자유로운 구조의 다층 미세 유체 칩 (multilayer microfluidic chip)을 제안 및 설계하였고 제작 완료 후 실험을 하여 유의미한 결과를 얻었다.

암표지자의 면역검증법을 위한 마이크로 비드 라벨로써 자성 비드가 갖는 유리한 특징을 고려하여 외부 영구자석으로 인한 자기영동 기반 분리 및 비드의 형광 검출을 위한 미세유체 칩을 설계 및 제작을 위하여, FITC 필터에 발광하는 노란 형광 표지가 표면 처리된 직경 25 μm 크기의 상자성 마이크로 비드와 TRITC 필터에 반응하는 붉은 형광 표지가 표면 처리된 직경 16 μm 크기의 자성 비드의 고순도 분리 및 검출 실험을 진행하였고 이를 고려하여 총 3개의 층으로 이루어진 PDMS 미세 유체 채널과 PDMS 3층과 2층 채널 사이의 비드 분리 부에서 선 폭이 20 μm 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 한 개와 PDMS 2층과 1층 채널 사이의 좌우 비드 검출 부에서 선 폭이 12 μm 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 2개를 MEMS 공정으로 제작하였다.

나아가 폴리우레탄 아크릴 막의 유체 저항을 줄여 높은 효율의 서로 다른 크기의 마이크로 비드를 분리 및 검출하기 위해 망 형태 막의 기하학적 모양을 슬릿 모양으로 설계하였으며 이때의 전체 미세 유체 칩의 기하학적인 모양을 갖고 미세유체학적 고찰과 분석 그리고 컴퓨터 시뮬레이션을 하였다. 나아가 분리부에서의 외부 자석에 대한 전자기학적인 고찰과 분석 그리고 컴퓨터 계산을 하였다.

16 μm 크기의 자성 입자와 25 μm 크기의 비자성 입자를 3층 미세 유체 채널에 주입하면 마이크로 비드 중 크기가 작은 마이크로 비드는 외부 자석의 자기력을 받아 치수가 20 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하여 2층 미세 유체 채널에 흐르게 되고 크기가 큰 마이크로 비드는 치수가 20 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하지 못하고 3층 미세 유체 채널을 흐른다. 나아가 2층으로 흐르는 크기가 작은 비드는 좌측 1층 미세 유체 채널 위의 치수가 12 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막 위에 2차원 일렬로 정렬 되고 3층에 흐르던 크기가 큰 마이크로 비드는 2층 미세 유체 채널에 통과 1층 미세 유체 채널 위에 치수가 12 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막 위에 2차원 정렬되어 현미경을 통해 형광으로 측정 검출 되었다.

10^3 #/ml 농도의 마이크로 비드 샘플을 110 Pa의 압력으로 다층 미세유체 칩의 입구에 주입 하여 분리 부에서 외부 네오디움 자석이 만드는 외부 자기장으로 인해 분리되어, 실험 결과 검출 부 왼쪽에서는 99.8%의 분리 순도로 자성 마이크로 비드가 검출이 되었으며 검출 부 오른쪽에서는 87.5%의 분리 순도로 비자성 마이크로 비드가 검출이 되었다.

본 논문에서 개발된 PUA mesh를 가지는 미세유체 칩은 자기영동 이용한 암표지자 분리 및 검출의 방법에 효과적으로 적용될 수 있다.

주요어 : 자기영동(magnetophoresis), 형광 검출 (fluorescent detection), 슬릿 모양(slit shape), 망 형태(mesh-type), 폴리우레탄 아크릴 막(Polyurethane Acrylate Membrane), 다층 미세 유체 칩(multilayer microfluidic chip)

학 번 : 2015-22805

목 차

| | |
|--|-----|
| 초 록 | i |
| 목 차 | iii |
| 표 목차 | iv |
| 그림목차 | v |
| 제 1장 서론 | 1 |
| 제 1 절 연구의 배경 | 1 |
| 제 2 절 논문의 동기 | 8 |
| 제 3 절 논문의 목적 | 9 |
| 제 4 절 논문의 구성 | 10 |
| 제 2 장 이론 및 설계 | 11 |
| 제 1 절 총론 - 자기영동 기반 다층 미세유체 칩의 구조 | 11 |
| 제 2 절 미세유체 채널의 치수와 구조 및 역학 | 16 |
| 제 1 항 유체 채널에서의 변수 계산 | 16 |
| 제 2 항 폴리우레탄 아크릴 막에서의 유체 저항 | 20 |
| 제 3 항 컴퓨터 시뮬레이션 | 24 |
| 제 3 절 자성 마이크로 비드의 역학 | 27 |
| 제 3 장 제작 | 37 |
| 제 1 절 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 제작 | 38 |
| 제 2 절 PDMS 다층 미세유체 구조물의 제작 | 47 |
| 제 1 항 1층, 3층 미세 유체 채널의 제작 | 47 |
| 제 2 항 2층 미세 유체 채널의 제작 | 51 |
| 제 3 절 아크릴 막과 PDMS 채널의 접합 | 56 |
| 제 4 장 마이크로 비드 실험 | 59 |
| 제 1 절 실험 장치 및 구동 방법 | 59 |
| 제 2 절 마이크로 비드 분리 실험 및 검출 실험 | 64 |
| 제 1 항 마이크로 비드 분리 실험 | 64 |
| 제 2 항 마이크로 비드 검출 실험 | 66 |
| 제 3 절 마이크로 비드 형광 검출 계측 | 68 |
| 제 5 장 결론 | 71 |
| 참고문헌 | 73 |
| Abstract | 75 |

표 목차

| | |
|--|----|
| [표 2-1] PBS 수용액 물성 | 16 |
| [표 2-2] 유체 채널 분리부에서의 여러 변수 | 19 |
| [표 2-3] 검출 부 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막에서의 여러 변수 | 21 |
| [표 2-4] 마이크로 비드가 받는 힘들의 여러 변수 | 29 |
| [표 3-1] 폴리우레탄 아크릴 막의 PDMS 주형의 주형을 제작하기 위한 AZ 4330 사진 공정 조건 | 40 |
| [표 3-2] 폴리우레탄 아크릴 막의 주형의 주형을 제작하기 위한 DIRE 공정 조건 | 41 |
| [표 3-3] 플루오르카본 막 코팅을 위한 증착 조건 | 41 |
| [표 3-4] 플제작된 폴리우레탄 아크릴 막 두께의 중형비 및 선평의 평균 및 표준편차 | 46 |
| [표 3-5] 1층, 3층 미세 유체 PDMS 주형 제작을 위한 SU-8 2035 사진 공정 조건 | 49 |
| [표 3-6] 2층 미세 유체 PDMS 채널의 주형 제작을 위한 SU-8 사진 공정 조건 | 53 |
| [표 3-7] 2층 미세 유체 PDMS 채널 공정 조건 | 55 |
| [표 3-8] PDMS 높이 보정을 위한 PDMS 공정 조건 | 58 |
| [표 4-1] 실험에 사용된 마이크로 비드의 특성 | 63 |
| [표 4-2] 마이크로 비드 분리 및 순도 결과 | 70 |

그림 목차

| | |
|---|----|
| [그림 1-1] 암표지자 종류 (a) DNA 형태 암표지자 (b) 세포 형태 암표지자 (c) 단백질 형태 암표지자 | 2 |
| [그림 1-2] 면역검증법 개요도 | 2 |
| [그림 1-3] 자성 입자의 구조 | 4 |
| [그림 1-4] (a) 휴 센서 상면 고주 사진 (b) 자성 비드를 검출하는 모식도 | 4 |
| [그림 1-5] 강자성체 와이어로 제작된 자기영동 기반 마이크로 유체 칩의 모식도 | 6 |
| [그림 1-6] Weir 구조 (a) Weir 구조 유체 채널의 측면 (b) Weir 구조의 상면 (c) Weir 구조의 비드 포집 기술의 모식도 . | 7 |
| [그림 1-7] (a) 나노슬릿의 구조 (b) 형광 검출 모식도 | 7 |
| [그림 2-1] 자기영동 기반 마이크로 비드 분리 및 검출 실험을 위한 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 다층 미세유체 칩의 전체 모식도 | 12 |
| [그림 2-2] 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 다층 미세유체 칩의 구성 모식도 | 12 |
| [그림 2-3] 마이크로 비드들이 흐르는 채널 사이의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 확대한 모식도 | 13 |
| [그림 2-4] 칩 내에서 자기영동 기반 마이크로 비드의 궤적에 대한 측면 모식도 | 13 |
| [그림 2-5] 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 치수.... | 14 |
| [그림 2-6] 점출 부 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막에서의 유체 저항 | 20 |
| [그림 2-7] 주입 압력에 따른 단위 시간당 처리 능력 | 22 |
| [그림 2-8] 슬릿 모양 아크릴막에서의 유체의 속력에 대한 시뮬레이션 | 23 |
| [그림 2-9] 슬릿 모양 아크릴막에서의 유체의 유동 가시화에 대한 시뮬레이션 | 23 |
| [그림 2-10] 전체 미세 유체 채널에서의 속도에 대한 윤곽에 대한 시뮬레이션 결과 | 26 |
| [그림 2-11] 전체 미세 유체 채널에서의 유동 가시화에 대한 시뮬레이션 결과 | 26 |
| [그림 2-12] 마이크로 비드에 작용하는 힘을 구하기 위한 좌표 설정 | 28 |
| [그림 2-13] 마이크로 비드에 작용 하는 힘 | 28 |
| [그림 2-14] 전체 x축 z축에 상에서 영구 자석이 만들어 내는 자기장의 방향과 크기 | 35 |

| | |
|--|----|
| [그림 2-15] 미세 유체 채널 내의 x축 z축 상에서 영구 자석이 만들어 내는 자기장의 방향과 크기 | 36 |
| [그림 2-16] 비자성 비드의 미세 유체 채널 내의 알짜 힘의 방향과 크기 | 36 |
| [그림 2-17] 자성 비드의 미세 유체 채널 내의 알짜 힘의 방향과 크기 | 36 |
| [그림 3-1] 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 공정 모식도 | 38 |
| [그림 3-2] 폴리우레탄 아크릴 막의 PDMS 주형의 수직 단면 광학 사진 | 43 |
| [그림 3-3] 제작된 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 전체 사진 | 43 |
| [그림 3-4] 제작된 선폭 20 μm 인 슬릿 막의 SEM 사진 (a) 500 μm 척도 사진 (b) 100 μm 척도 사진 (c) 슬릿 하나 사진 | 44 |
| [그림 3-5] 제작된 선폭 12 μm 인 슬릿 막의 SEM 사진 (a) 500 μm 척도 사진 (b) 100 μm 척도 사진 (c) 슬릿 하나 사진 | 45 |
| [그림 3-6] 제작된 폴리우레탄 아크릴 막 선폭의 평균 및 표준 편차 | 46 |
| [그림 3-7] 1층, 3층 미세 유체 PDMS 채널 공정 모식도 | 48 |
| [그림 3-8] 제작 완료된 1층, 3층 미세 유체 PDMS 주형 | 50 |
| [그림 3-9] (a) 제작 완료된 1층 미세 유체 PDMS 채널 (b) 제작 완료된 3층 미세 유체 PDMS 채널 | 50 |
| [그림 3-10] 2층 미세 유체 PDMS 채널 공정 모식도 | 51 |
| [그림 3-11] 제작 완료된 2층 미세 유체 PDMS 주형 | 55 |
| [그림 3-12] 제작 완료된 2층 미세 유체 PDMS 채널 | 55 |
| [그림 3-13] 아크릴 막과 PDMS 채널의 접합 공정 모식도 | 56 |
| [그림 3-14] O_2 플라즈마 접합이 완료된 미세 유체 칩 | 58 |
| [그림 4-1] 실험 장치 모식도 - 유체 펌프와 미세 유체 칩의 연결 구조 및 광학 현미경 검사 | 59 |
| [그림 4-2] 아래 자석이 장치되어 있는 아크릴 지그에 장착된 미세 유체 칩 | 60 |
| [그림 4-3] 미세 유체 칩에 연결된 유체 입구와 출구 | 60 |
| [그림 4-4] 유체 펌프에 연결된 미세 유체 칩과 마이크로 비드검출을 위한 광학가 현미경 실험 장치 세팅 | 61 |
| [그림 4-5] 분리 부에서 마이크로 비드가 아크릴 막을 통과하며 분리하는 과정 (a) 비드가 3층 채널에서 흐르고 있는 모습 (b) 아래 자기력을 받아 슬릿 사이로 흐르는 모습 (c) 메쉬 슬릿 사이로 내려가는 모습 (d) 비드가 3층 채널에서 2층 채널로 내려가는 모습 (e) 메쉬 아래의 2층 채널에 흐르는 모습 (f) 비드가 2층 채널로 완전히 들어간 모습 (g) 비드가 계속해서 2층 채널 | |

| | |
|---|----|
| 에서 흐르는 모습 | 65 |
| [그림 4-6] 25 um 마이크로 비드 2차원 정렬 검출 실험의 광학 결과 | 67 |
| [그림 4-7] 마이크로 비드 2차원 정렬 검출 실험의 광학 및 형광 결과 | 69 |
| [그림 4-8] 마이크로 비드 분리 순도의 그래프 표시 | 70 |

제 1 장 서론

제 1 절 연구의 배경

반도체 공정 기술을 기반으로 한 MEMS (Microelectromechanical System) 기술은 기존의 전통적인 기계, 전자, 의학 등의 많은 부분의 소형화를 가능케 하여 기존의 누렸던 기술의 혜택을 더 쉽고, 더 저렴하고, 더 빠르게 이용하는 데에 도움을 주었다. 특히, Bio-MEMS 기술은 의학이라는 분야에 지대한 영향을 주었다. 기존 중앙집권화되어 있는 고도의 장비들이 즐비한 실험실의 역할을 대신하는 Lab-on-a-chip 기술은 현장 진단 (Point of Care Testing)을 가능케 하여 더 빠르고 쉽고 저렴하게 질병을 진단하여 환자의 예후에 지대한 영향을 주었다. 이러한 기술을 가능케 할 수 있었던 데에는 미세유체역학의 역할이 컸다. 특히 미세유체역학을 이용하는 Bio-MEMS 기술은 암이라는 질병의 진단에 중요한 역할을 하게 되었다.

보통 혈액 또는 혈장에서 암표지자를 측정하는 것은 질병의 예후를 관리하는 데 많은 정보를 준다. 따라서, 초기 암 단계에서 적은 농도의 암표지자를 검출할 수 있다면 암 환자의 생존율을 높이는 데에 많은 기여를 할 수 있다. 암표지자는 그림 1-1과 같이 3종류인데 하나가 cfDNA (cell free DNA), 다른 하나가 종양세포 (Circulating Tumor Cell, CTC) 그리고 또 하나가 단백질이다 [1]. 그러나, 대부분의 암표지자는 단백질이나 종양세포 인데, 이들은 DNA (Deoxyribonucleic acid)가 PCR (Polymerase chain reaction)에 의해 쉽게 증폭되는 것과 다르게 간단한 방법으로 증폭할 수 있는 방법이 현재로는 없다 [2]. 따라서 mg / mL에서 pg / mL 정도인 초저농도에서 암표지자를 검출하는 기술의 필요성이 대두되었으며 기존 방식은 암표지자 검출을 위해 개복 하는 생체 검사를 요하는 방식으로 발전했다. 하지만, 이는 비용이 많이 들고 위험 부담이 크며 매우 복잡한 방법이다. 따라서 새로운 해결책이 필요하며 이러한 해결책에 많은 패러다임을 변화시켜준

것이 바로 앞서 기술한 미세유체역학을 이용한 암표지자 검출 기술이다. 이러한 암표지자 검출은 대표적으로 매개 물질에 단백질인 암표지자를 표면 처리하여 유체에 흐르는 방식을 택한다. 면역검증법 (Immunoassays)은 이런 방식에 이용되는데 면역검증법이란 목표 항원과 이 것의 특별한 결합 부위의 immunoglobulin (IgG)으로 작동하는 항체 사이의 특정한 상호 작용에 기반한 단백질 검출 방법이다. 그림 1-2는 이러한 면역검증법의 개요에 관한 그림이다 [3]. 이러한 면역검증법을 이용한 마이크로 비드를 미세유체 채널에 흘려 특정 단백질을 검출한다. 또한, 암표지자 같은 저농도의 단백질의 검출을 위해서는 특정 단백질을 분리하여 농축하여 검출하는 기술이 절실하다.

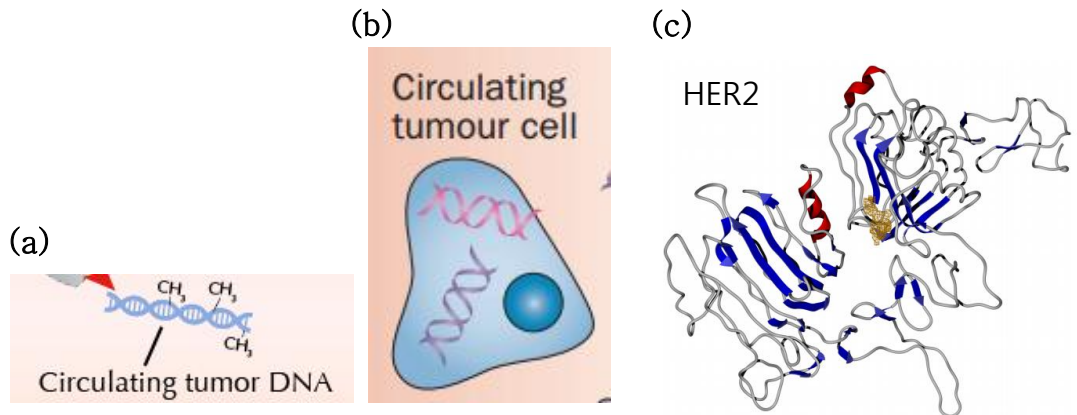


그림 1-1. 암표지자 종류 (a) DNA 형태 암표지자 (b) 세포 형태 암표지자 (c) 단백질 형태 암표지자

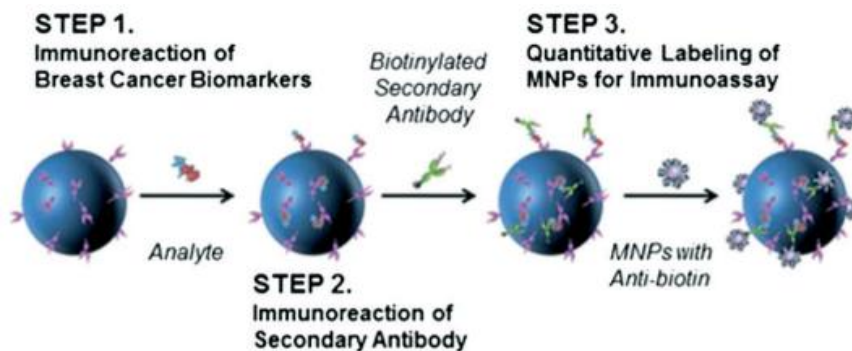


그림 1-2. 면역검증법 개요도

자성 마이크로 비드 기반 면역검정법

단백질 표식이 있는 마이크로 비드는 유효 표면적이 크고 센싱 감도가 높으며 시간이 지나도 안정성 있으며 화학 작용제에 저항성이 높은 장점으로 단백질 검출이 비교적 용이한 편이다. 나아가 이러한 마이크로 비드는 농축하는 데 많은 이점을 제공한다. 그림 1-3은 이러한 자성 마이크로 비드의 구조이다 [3].

이러한 마이크로 비드의 특징을 고려할 때 특히 자성을 띄는 마이크로 비드는 단백질 분리 농축 및 검출이라는 관점에서 매우 쉽게 통제 할 수 있으며 높은 구배의 자기포텐셜에서 쉽게 조종 할 수 있다. 특히 giant magnetoresistance (GMR) 센서는 심지어 수 개의 자성 마이크로 비드까지 감지 할 수 있다. 그림 1-4는 GMR 센서의 그림이다 [4]. 센서 기판에 수많은 전자석을 장착하여 자성 마이크로 비드를 검출하는 방법이다. 하지만 이 센서의 문제점은 전극 등의 장치를 위해 많은 금속 공정이 필요할 만큼 복잡하다는 것이다. 또한 높은 처리량을 가지며 서로 다른 자성 마이크로 비드를 분리하기에는 무리가 있는 구조이다.

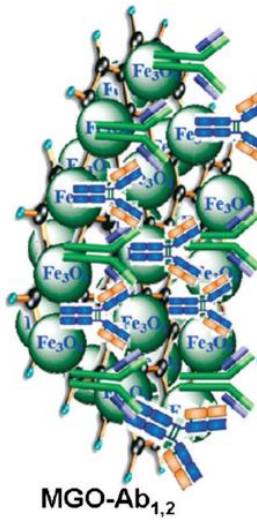


그림 1-3. 자성 입자의 구조

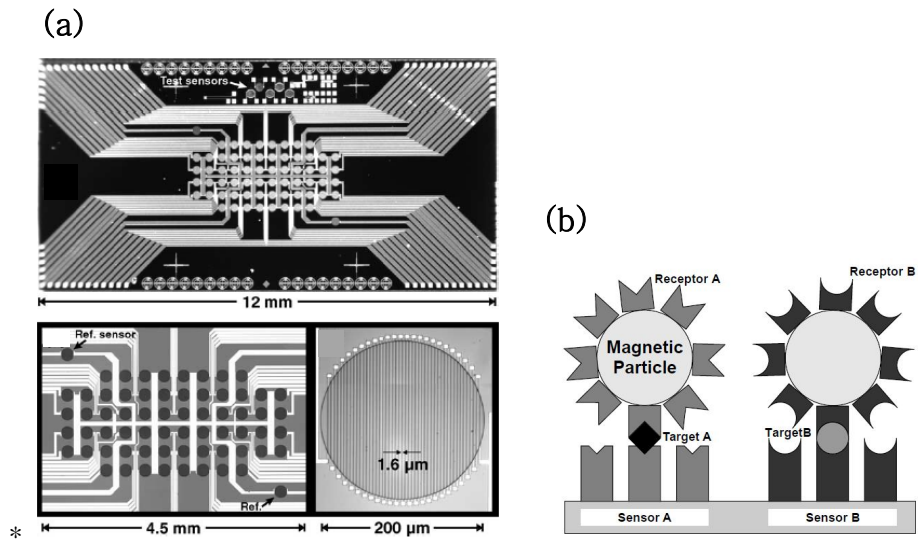


그림 1-4. (a) GMR 센서의 상면 구조 사진 (b) 자성 비드를 검출하는 모식도

강자성체 와이어를 이용하는 자기영동 기반 마이크로 비드 분리 방법

검출 단계를 넘어서 마이크로 비드를 분리하는 방법은 외부 자석으로 인해 강자성체 와이어가 만들어내는 자기장의 높은 자기 포텐셜에 따른 자화 포화도 값이 서로 다른 마이크로 비드를 분리 하는 방법이 있다. 참고문헌 6의 서울대학교 학위논문의 『생체 물질 다중 검출을 위한 자기영동 기반 마이크로 유체 칩의 설계 제작 응용에 관한 연구』가 있다. 그림 1-5는 이 마이크로 유체 칩의 모식도이다 [5]. 이 칩의 장점은 비교적 간단한 구조로 높은 편향성을 갖게 서로 다른 크기의 자성 마이크로 비드들 분리 할 수 있다는 것이다. 하지만, 여전히 도금 과정을 요구하고 있어 기 도금 과정의 품질 관리가 쉽지 않은 상황이며 분리 순도 또한 온전하지 않은 결과를 보여준다. 나아가 분리된 단백질을 검출하기 위해서는 또 다른 검출 칩으로 후속 실험이 진행되어야 하는 불편함이 있다.

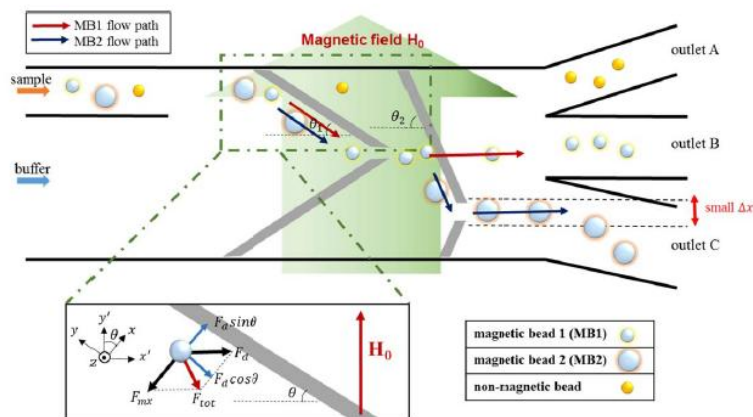


그림 1-5. 강자성체 와이어로 제작된 자기영동 기반 마이크로 유체 칩의 모식도

광학 신호 기반 단백질 검출 방법

단백질 검출 방법에는 질량 검출 (mass spectrometry), 형광 검출 (fluorescent detection), 전기화학 검출 (electrochemical detection), 전기-화학 발광 검출 (electro-chemiluminescent detection) 등이 있다. 이중 비교적 쉽게 널리 사용되는 방법은 질량 검출법이지만 이는 정확도가 낮은 편이다. 또한 높은 정확도를 요구하는 전기화학 검출이나 전기-화학 발광 검출은 상당히 복잡한 화학적 처리를 하여야 한다. 반면 광학 신호 기반 단백질 검출 방법으로 이용되는 형광 검출은 마이크로 비드에 형광 물질을 표면처리하여 비교적 쉬운 구조와 열에 대한 안전성이 크고 표면 처리된 형광의 유효기간이 길어 칩과 높은 처리량의 결과로 실험 할 수 있다. 대표적으로는 참고문헌 7의 Weir 구조 형태 마이크로 비드 검출 방법이 있다. 이러한 형광 기술에는 마이크로 비드 어레이가 있는데 이는 3차원상의 형광 신호를 왜곡하는 문제가 있다. 그림 1-6은 weir 구조의 대표적인 예이다 [6]. 따라서 참고 문헌 8 서울대학교 학위논문 『나노입자 기반의 단백질 검출을 위한 나노슬릿 미세유체칩의 개발』 서 앞서 기술된 기술의 단점을 극복하여 높은 처리량을 갖으며 형광 신호를 비드가 2차원으로 정렬되어 검출하게 하여 온전한 검출 신호를 갖는 미세 유체 칩을 개발하였다. 그림 1-7은 나노슬릿의 구조와 형광 검출 모식도 및 그 결과에 대한 내용이다 [7].

하지만 참고 문헌 8의 나노슬릿의 경우 전통적인 실리콘 공정을 사용하여 그 수율과 재현성을 높였으나 Au 공정, TEOS (tetraethyl-orthosilicate) 증착 공정 등 비용이 매우 높으며 고도의 실험 장비가 요구되는 공정을 선택 하였으며 건식 식각 등의 공정을 사용하여 상당히 복잡한 공정을 요구한다. 또한 슬릿을 이용하기 위한 유체 채널의 기하학적 구조가 상당히 제한적이다. 일회용 성의 단백질 검출 칩으로 널리 사용되기에는 상당히 비싸다.

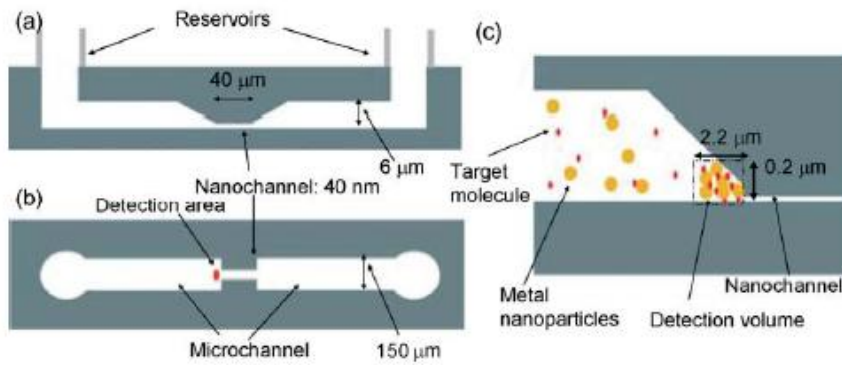


그림 1-6. Weir 구조 (a) Weir 구조 유체 채널의 측면 (b) Weir 구조의 상면 (c) Weir 구조의 비드 포집 기술의 모식도

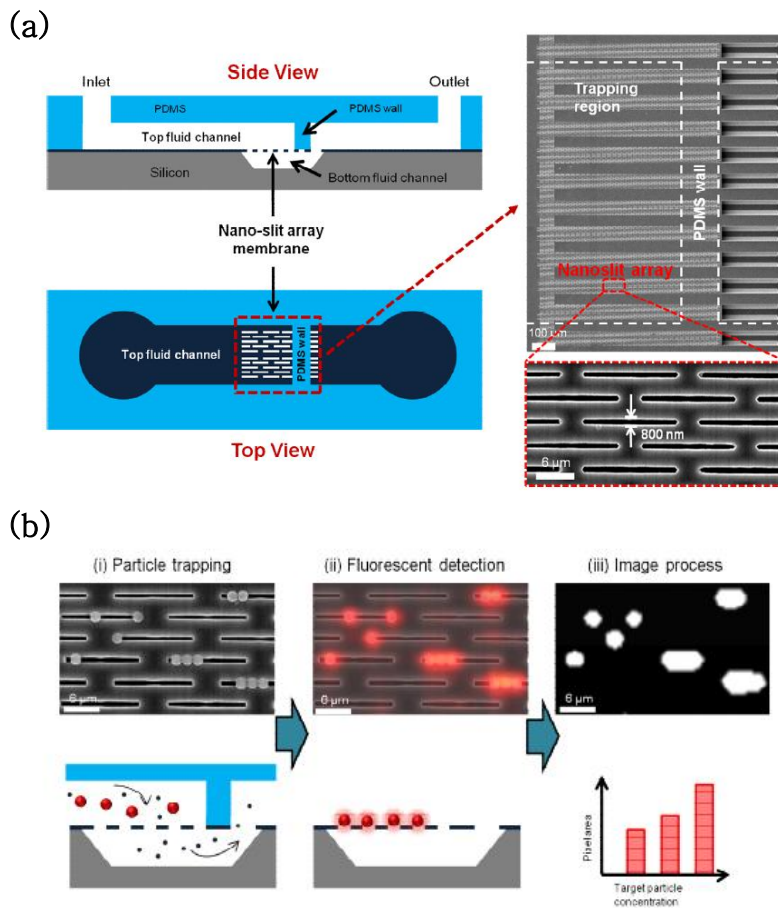


그림 1-7. (a) 나노슬릿의 구조 (b) 형광 검출 모식도 및 결과

제 2 절 논문의 동기

Lab-on-a-chip의 기술 중 단백질인 암표지자를 자성 마이크로 비드로 미세유체 칩에 흘려 분리 및 검출하는 방법은 높은 민감도를 가지며 암 진단 및 예방을 위한 기술로 큰 가능성을 가지고 있다. 특히, 외부 자기장으로 인한 강자성체의 높은 자기포텐셜을 이용하여 높은 처리량으로 단백질인 암표지자를 분리하는 비교적 간단한 구조의 강자성체 와이어를 이용하는 자기영동 기반 미세유체 칩과 나노입자 및 마이크로 비드를 2차원 표면에 정렬하여 신호의 왜곡없이 단백질을 형광 검출하는 나노슬릿 칩은 상당히 유용하고 앞으로 진단 의학의 많은 부분에서 사용될 가능성이 농후하다.

하지만 여전히, 강자성체 와이어를 이용하는 자기영동 기반의 미세 유체칩의 자성 마이크로 비드 분리 순도의 불완전성, 구조적인 문제점을 갖는 니켈 도금 공정으로 인한 칩 제작의 불완전성, 그리고 검출을 위한 후속 실험 진행의 불연속성 및 불편성, 나노슬릿 칩의 고도의 실험 장비 및 환경을 요구하는 낮은 접근성과 공정 시간의 제약성, 비싼 Au 공정으로 인한 경제적 불이익성, 어려운 수산화 테트라메틸암모늄 (tetramethylammonium hydroxide, TMAH) 건식 식각 공정 등을 요구하는 공정의 복잡성, hard MEMS 공정을 이용하기에 필연적으로 유체 채널의 기하학적 구조의 제한성은 여전히 극복해야할 문제점이다.

따라서 비교적 자유로운 유체 채널의 기하학적 모양을 가지며 더 조작하기 편한 자기영동 기반의 실험 수준을 갖고 간단한 소프트 MEMS 공정을 이용하면서 값싼 재료의 폴리머 재료로 빠른 시간 안에 제작하며 단백질의 고순도 분리와 검출을 동시에 할 수 있는 미세유체 칩을 개발한다면 더 널리 진단 영역에서 사용 될 수 있을 것이다.

제 3 절 논문의 목적

본 논문의 목적은 기존의 MEMS 공정과 폴리머를 이용한 소프트 MEMS 공정을 이용하여 슬릿 모양을 갖는 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막과 다층으로 구성된, 암표지자 같은 단백질을 표지 할 수 있는 서로 다른 자화 포화도를 갖는 자성 마이크로 비드를 동시에 같은 칩 내에서 분리와 검출 할 수 있게 하는 미세유체 칩을 설계 및 제작하고 제작 완료된 미세유체 칩으로 자기영동 기반의 마이크로 비드 분리 및 검출 실험하여 결과를 제시하는 것이다. 망 형태 폴리머막으로 필터를 이용하여 기존의 자기영동 기반 마이크로 비드 분리 미세유체 칩보다 구조적으로 간단하면서도 망으로 인한 크기 기반 특성으로 높은 분리 순도를 갖는 미세유체 칩을 제시한다. 또한 분리 후 후속 실험이 필요하지 않게 한 미세유체 칩 내에서 형광 검출 할 수 있도록 하는 구조를 제안한다.

제 4 절 논문의 구성

본 논문의 구성은 다음과 같다.

제 2장에서는 본 연구에서 제안하는 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 다층 미세유체 채널에 대한 이론과 설계 수치에 대한 내용을 기술하겠다. 제 2장 제 1절에서 채널의 구조와 설계에 대한 미세유체학적 원리를 기술하고 제 2장 제 2절에서 자기영동 기반의 마이크로 비드 분리 및 검출을 위한 전자기학적인 원리를 기술하겠다.

제 3장에서는 본 연구에서 제안하는 망 형태 폴리우레탄 아크릴막을 가지는 다층 미세유체칩의 제작과 결과에 대해 기술하겠다. 제 3장 제 1절에서는 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 제작에 대해 기술하겠다. 나아가 제 3장 제 2절에서는 총 3층으로 되어있는 PDMS 미세 유체 채널의 제작 및 결과에 대해 기술하겠다.

제 4장에서는 본 연구에서 제안하는 미세유체 칩을 이용 하여 마이크로 비드 분리 및 검출 실험에 대한 결과를 기술하겠다. 제 4장 제 1정에서는 실험 장치와 구동 방법에 대해 기술하고 제 4장 제 2절에서는 25 μm 와 16 μm 의 자기영동 기반의 마이크로 비드 분리 및 검출 실험에 대한 결과를 기술하겠다.

제 5장에서는 본 논문의 최종적인 검토와 결론을 기술하겠다.

제 2 장 이론 및 설계

제 1 절 총론 - 자기영동 기반 다층 미세유체 칩의 구조

본 장에서는 자기영동 기반 마이크로 비드 분리 및 검출 실험을 위한 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 다층 미세유체 칩의 이론과 설계 원리 그리고 구조에 대해서 설명한다.

본 논문에서 제안하는 다층 미세유체 칩의 작동원리와 구조는 매우 간단하다. 본 논문에서 제안하는 미세유체 칩은 펌프, 밸브, 믹서, 전극 등의 복잡한 미세 구조 없이 외부 압력과 외부 영구 자석만 있으면 원하는 모델을 구현하는 미세유체 칩 제작이 가능하다.

그림 2-1은 영구 자석 위에 압력 펌프가 연결된 미세유체 칩의 전체 모식도이다. 그림 2-2는 미세유체 칩이 접합 되기 전의 모식도이다. 위에서부터 차례대로 3층 PDMS (polydimethylsiloxane) 미세유체 채널, 총 약 1050개의 선평이 $20\ \mu\text{m} * 200\ \mu\text{m}$ 이고 가로 격자 거리가 $200\ \mu\text{m}$ 이며 $100\ \mu\text{m}$ 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 (분리 부), 2층 PDMS 미세유체 채널, 총 2250개의 선평이 $12\ \mu\text{m} * 120\ \mu\text{m}$ 이고 가로 격자 거리가 $120\ \mu\text{m}$ 이며 $60\ \mu\text{m}$ 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 (검출 부), 그리고 1층 PDMS 미세유체 채널이다. 그림 2-3은 각 3층 PDMS 미세유체 채널과 2층 PDMS 미세유체 채널 사이의 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 부분을 확대한 모식도이다. 상하층 채널에 유체와 비드가 흐르는 모습이다. 그림 2-4은 본 논문에서 제안하는 자기영동 기반의 마이크로 비드 분리 및 검출을 위한 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 다층 미세유체 칩의 측면 모식도이다. 그림 2-5는 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 각 설계 거리에 대한 모식도이다.

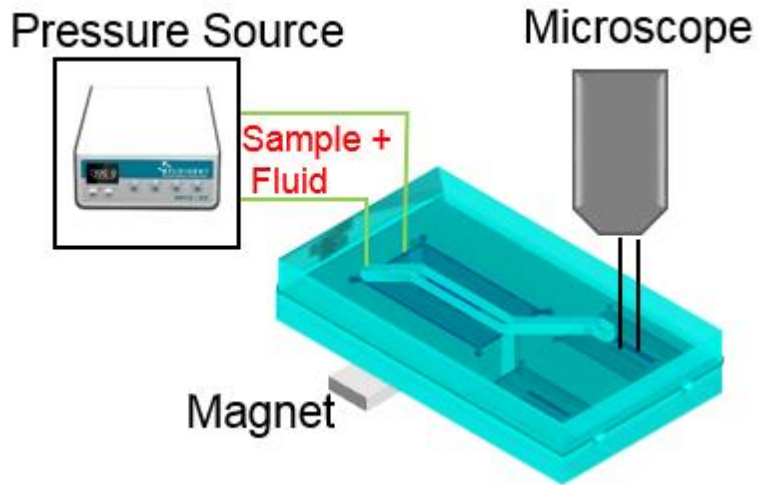


그림 2-1. 자기영동 기반 마이크로 비드 분리 및 검출 실험을 위한 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 다층 미세유체 칩의 모식도

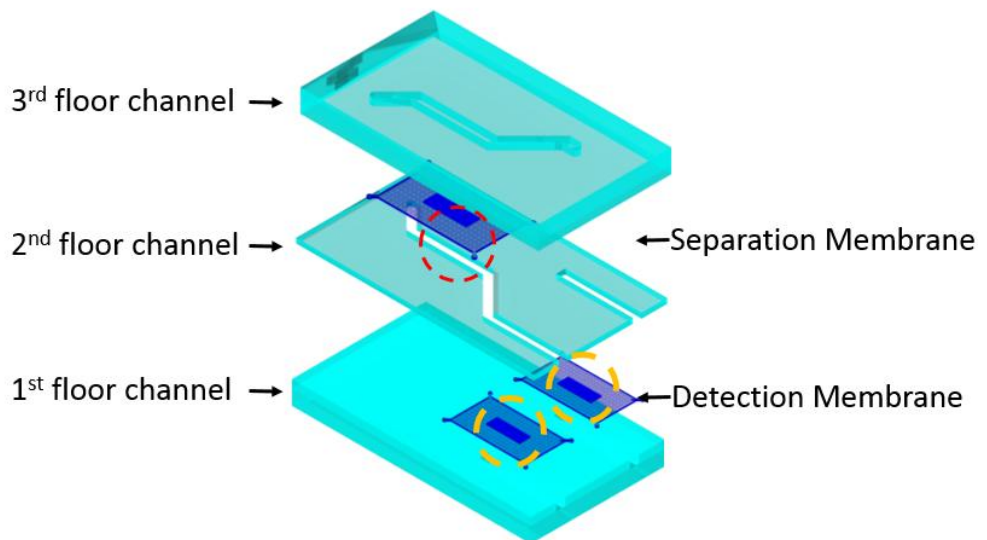


그림 2-2. 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 다층 미세유체 칩의 구성 모식도

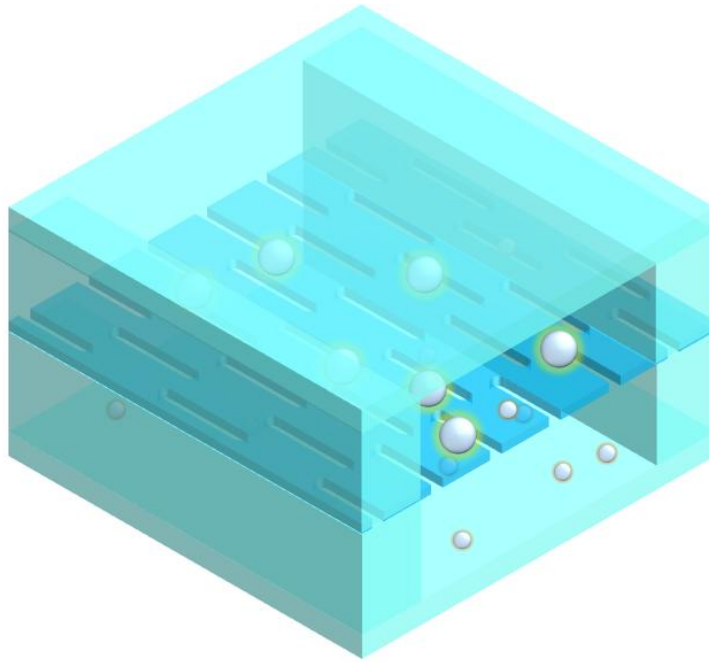


그림 2-3. 마이크로 비드들이 흐르는 채널 사이의 막 형태
폴리우레탄 아크릴 막을 확대한 모식도

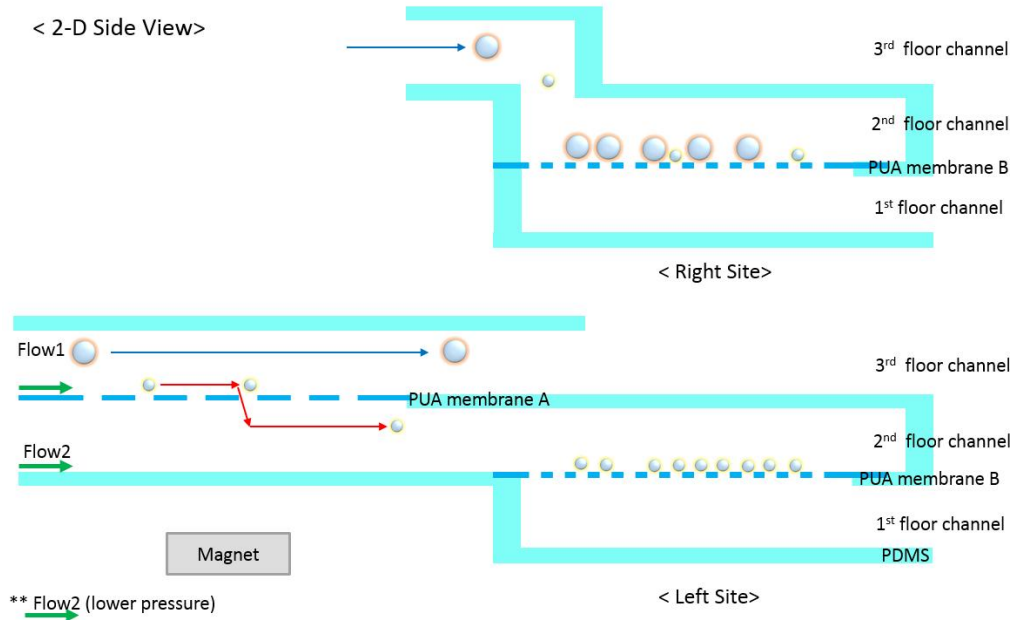


그림 2-4. 칩 내에서 자기영동 기반 마이크로 비드의 궤적에 대한
측면 모식도

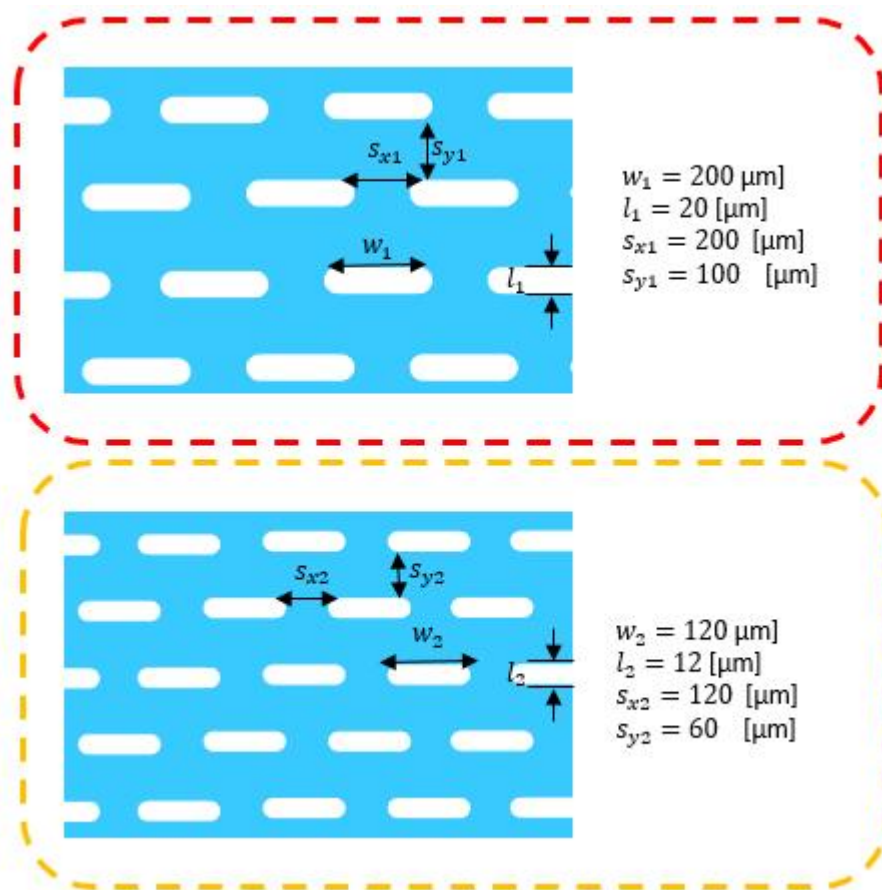


그림 2-5. 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 치수

자화 포화도와 크기가 서로 다른 마이크로 비드가 아래에 있는 자석에 의해 서로 다른 힘의 크기를 받으며 다른 궤적으로 움직인다. 3층에서 자화 포화도 값이 크고 크기가 작은 마이크로 비드와 자화 포화도 값은 작지만 크기가 큰 마이크로 비드가 동시에 주입이 된다. 3층에서 주입된 이 때에, 자석이 만드는 자기장에 더 빠르고 높은 자화 포화도로 자화된 크기가 작은 마이크로 비드는 총 약 1050개의 선폭이 $20\ \mu\text{m} * 200\ \mu\text{m}$ 인 분리 부 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 슬릿을 통과하여 2층으로 흐르고 반면 자화 포화도 값이 낮으며 크기가 큰 마이크로 비드는 분리 부의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하지 못하고 그대로 3층 미세유체 채널을 그대로 흐른다. 따라서 서로 다른 자화 포화도와 크기를 갖는 마이크로 비드는 분리 부 폴리우레탄 아크릴 막을 통해 분리된다.

이후 분리 부 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 통과한 크기가 작은 마이크로 비드는 다시 2층 미세유체 채널을 계속 흐르고 좌측 부분에 있는 총 2250개의 선폭이 $12\ \mu\text{m} * 120\ \mu\text{m}$ 인 검출 부 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 슬릿 위에서 유체가 빠져 나가면서 2차원 정렬되어 검출된다. 반면 분리 부 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하지 못한 크기가 큰 마이크로 비드와 자석에 의해 끌려 가지 않은 크기가 작은 마이크로 비드는 2층 채널로 흐르지 못하고 계속 3 층으로 흐른 후 우측 부분으로 가서 우측 부분 2층 채널로 흐른 다음에 검출 부 폴리우레탄 아크릴 막 위에서 유체가 빠져나가면서 2차원 정렬되어 검출된다. 정렬 검출된 마이크로 비드들은 육안으로 확인 할 수 있음과 동시에 비드의 표면 처리된 FITC (fluorescein isothiocyanate)와 TRITC (tetramethylrhodamine isothiocyanate) 형광 입자를 필터 현미경으로 계측 할 수 있는 구조를 만든다.

제 2 절 미세유체 채널의 치수와 구조 및 역학

제 1 항 유체 채널에서의 변수 계산

칩의 채널에 흐르게 하는 유체의 여러 변수를 유체 특성과 기본적인 방정식으로 정하였다.

칩에 흐르는 유체는 먼저 pH 7, 1.0x인 인산염이온 (phosphated-buffered saline, PBS) 수용액을 이용하였다. PBS 용액의 밀도 (ρ)는 1 g/ml이며 점성 (η)는 8.94×10^{-4} [Pa·s] 이다. 표 2-1에 이를 정리하였다.

칩 구동의 용이성을 위하여 칩 속에 흐르는 유체의 Reynolds (Re) 수를 1이하로 줄여 층류(laminar flow)로 흐르게 하였다. 이때에 채널 너비 (w)와 높이 (h)가 만드는 직사각형의 수력학적 직경 (D_H)이 특성 길이가 된다. 수력학적 직경은 유체 단면적 (A)을 유체 접점 둘레 (P)로 나눈 것이다. 따라서 너비 w 와 높이 h 가 만드는 직사각형 유체 단면의 수력학적 직경 D_H 는

$$D_H = \frac{4A}{p} = \frac{4wh}{2(w+h)} \quad (\text{식. 2.1})$$

(단, A : cross sectional area, p : wetted perimeter)
이다.

표 2-1 PBS 수용액 특성

| PBS 수용액 특성 | |
|----------------|----------------------------|
| 밀도 (ρ) | 1 g/ml |
| 점성도 (η) | 8.94×10^{-4} Pa·s |

본 논문에서 제안하는 칩의 구조는 망 형태로 만든 폴리머막으로 마이크로 비드들을 최대한 효율적으로 분리하고 2차원 정렬 검출하는 것이 목표이기 때문에 $w \gg h$ 가 되도록 설계하였다. 따라서 수력학적 직경은 간단하게 아래의 식과 같이 정리된다.

$$D_H = 2h \quad (\text{식. 2.2})$$

이때 본 논문에서 마이크로 비드의 크기를 고려하여 채널의 높이를 $100 \mu\text{m}$ 로 정하여 설계하였으므로 수력학적 직경은 $200 \mu\text{m}$ 가 된다. 따라서 특성 길이 (l_c)는 $200 \mu\text{m}$ 이다.

따라서 유체가 층류이기 위한 속도 조건을 구해보면

$$\text{Re} < 0.2 \quad (\text{식. 2.3})$$

이고 이 식에 아래의 Reynolds 수의 각 변수에 앞서 기술된 수치를 대입하여 계산을 해보면

$$\text{Re} = \frac{\rho U l_c}{\eta} \quad (\text{식. 2.4})$$

(단, U : characteristic velocity)

유체의 특성 속도 (U)는 0.2 mm/s 이하가 되도록 조절하여야 한다.

이제 유체를 주입 직후에 대한 3층과 2층 채널의 분리부에서의 유량과 압력 그리고 유체 저항을 계산하려고 한다. 유체 주입 시 유체를 P의 압력으로 흐르게 하면 출구 쪽의 압력이 없으므로 채널에서 Hagen-Poiseuille Equation을 이용해 간단히 모델링 할 수 있다. 원통형에서 Hagen-Poiseuille Equation는 아래와 같다.

$$Q = \frac{\pi a^4}{8\eta} \left(\frac{\Delta P}{l} \right) \quad (\text{식. 2.5})$$

(단, Q : volume flow rate or flow discharge, a : hydraulic radius, P : pressure, l : length of channel)

하지만 이 식은 원통형에서의 수학적으로 구해진 식이다. 반면 본 논문에서 제안하는 채널은 $w \gg h$ 인 직사각형 채널이므로 Boussinesq가 Hagen-Poiseuille Equation으로부터 실험적으로 유래한 아래의 근사식

$$\Delta P = R_{hyd} \times Q \quad (\text{식. 2.6})$$

$$\Delta P = \frac{12\eta l}{1 - 0.63 \left(\frac{h}{w} \right)} \frac{1}{h^3 w} \times Q \quad (\text{식. 2.7})$$

(단, R_{hyd} : hydraulic resistance)

을 이용하여야 한다 [8].

따라서 아래의 식을 이용하여 유체 저항을 먼저 계산하면

$$R_{hyd} = \frac{12\eta l}{1 - 0.63 \left(\frac{h}{w} \right)} \frac{1}{h^3 w} \quad (\text{식. 2.8})$$

R_{hyd} 는 5.538×10^{10} [kg / m⁴s] 이다.

또한 유량 Q 는

$$Q = Av \quad (\text{식. 2.9})$$

(단, v : fluid velocity)

이므로 이를 계산하면 Q 는 10^{-9} [m^3/s]이 된다. 따라서 초기 압력 $P = 110.76$ [Pa]이 된다. 표 2-2는 결과를 정리한 것이다.

표 2-2 유체 채널 분리부에서의 여러 변수

| 유체 채널의 여러 변수 | |
|--|--|
| 유체 채널 입구의 높이 (h) | 100 μm |
| 유체 채널 입구의 너비 (w) | 2 mm |
| 유체 채널의 분리 부의 길이 (l) | 1 cm |
| 유체 채널의 수력학적 직경 (D_H) | 200 μm |
| 유체의 특성 길이 (l_c) | 200 μm |
| 유체의 특성 속도 (U) | 1 mm/s |
| 유체의 Reynolds 수 (Re) | 0.2 |
| 유체 주입 직후 분리 부 채널에서의 유체 저항 (R_{hyd}) | $5.538 \times 10^{10} \text{ kg} / \text{m}^4\text{s}$ |
| 유체 주입 압력 (P) | 110.76 Pa |

제 2 항 폴리우레탄 아크릴 막에서의 유체 저항

이제 마이크로 비드 정렬 검출 부의 슬릿 모양의 망 형태 막에 흐르는 유체의 여러 변수를 유체 특성과 기본적인 방정식으로 정하겠다.

먼저 정렬 검출 부의 슬릿 하나의 유체 저항을 계산을 한다. 슬릿의 모양은 양쪽 끝이 반원이며 가운데는 직사각형의 모양이다. Hagen-Poiseuille Equation의 식에서 모델링하기에 가까운 모양은 위의 제1항과 마찬가지로 Boussinesq가 근사한 직사각형 모양이다. 그림 2-6은 병렬로 그려진 망 형태 폴리우레탄 아크릴막에서의 유체 저항이다. 따라서 슬릿의 두께를 t , x축 길이를 d_x , y축 너비를 d_y , 슬릿의 개수를 N 이라 하면 막 전체의 유체 저항은 하나의 슬릿의 유체 저항이 N 개로 병렬 연결되어 있는 것이므로 유체 저항은 아래의 식으로 계산 할 수 있다.

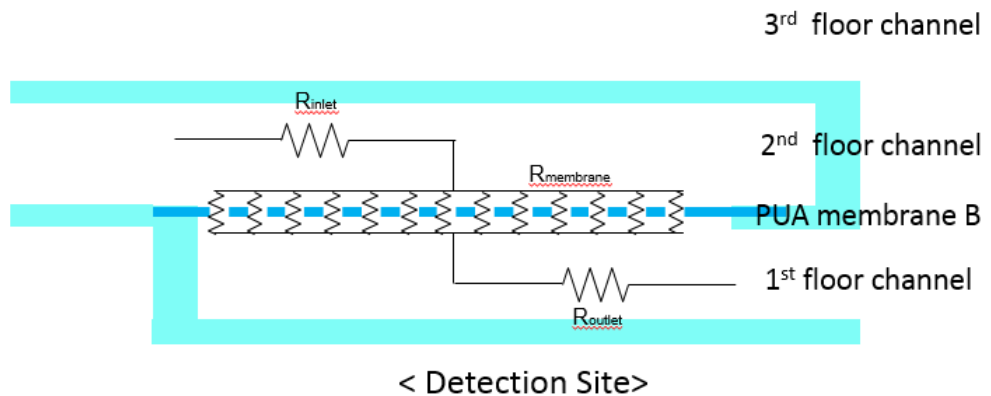


그림 2-6. 검출 부 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막에서의 유체 저항

$$\frac{1}{R_{hyd,membrane}} = \sum \frac{1}{R_{hyd,slit i}} \quad (\text{식. 2.10})$$

$$R_{hyd,slit} = \frac{12\eta t}{1 - 0.63 \left(\frac{d_y}{d_x} \right) d_y^3 d_x} \quad (\text{식. 2.11})$$

$$R_{hyd,membrane} = \frac{1}{N} \frac{12\eta t}{1 - 0.63 \left(\frac{d_y}{d_x} \right) d_y^3 d_x} \quad (\text{식. 2.12})$$

따라서 표 2-3의 값을 넣어줘서 계산하면 $R_{hyd, membrane} = 2.6 \times 10^9$ [kg / m⁴s] 이다.

또한 생체 실험에서의 필수 요건인 단위시간당 처리 능력을 계산하면 50 Pa 일 때, 1 ml/min으로 매우 좋은 수치로 실험 할 수 있음을 확인 하였다. 이를 주입 압력과 단위 시간당 처리 능력을 그래프로 그리면 그림 2-7와 같이 그려진다.

표 2-3 검출 부 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막에서의 여러 변수

| 정렬 검출 부의 슬릿의 여러 변수 | |
|---------------------------|---|
| 막 높이 (t) | 50 μm |
| 슬릿의 길이 (d_x) | 120 μm |
| 슬릿의 너비 (d_y) | 12 μm |
| 슬릿 개수 (N) | 1000 # |
| 슬릿 전체 유체 저항 (R_{hyd}) | 2.6×10^9 kg / m ⁴ s |
| Q in 100 Pa | 2 ml/min |

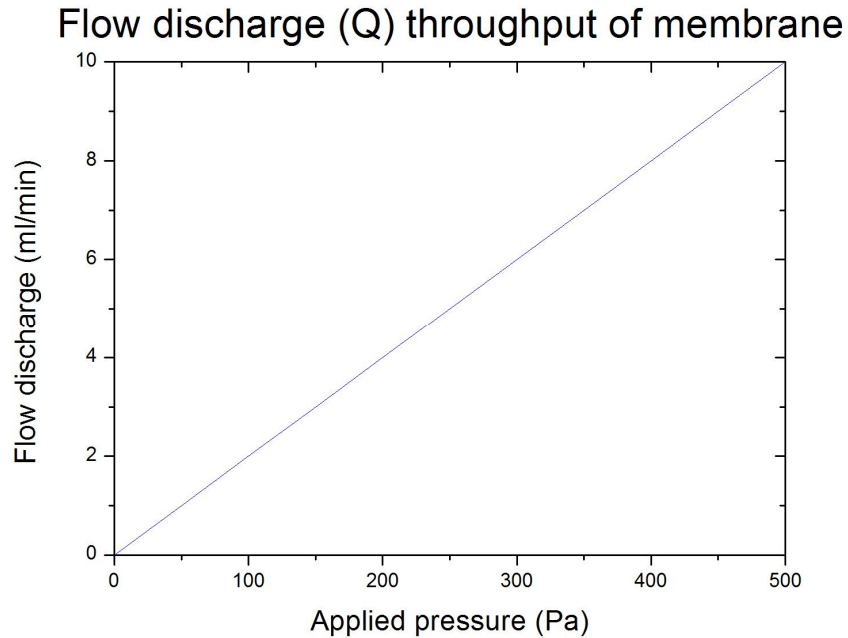


그림 2-7. 주입 압력에 따른 단위 시간당 처리 능력

제 2절 3항의 지배 방정식을 고려하여 COMSOL (multiphysics®)이라는 컴퓨터 프로그래밍을 이용하여 시뮬레이션하여 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴막에서의 유동과 속도를 가시화 할 수 있다. 이 시뮬레이션은 유한요소해석법 (finite element method)이라는 수치해석을 이용한다. 단 이때 본 논문에서 설계한 슬릿 모양의 치수를 그대로 적용하기에는 수치해석 시간이 너무 길어지고 복잡해지기 때문에 전체 슬릿의 수를 10분의 1로 줄이면서 본 논문에서 설계한 천 여개의 슬릿 전체의 면적과 같게 하여 수치해석을 하였다. 그림 2-8은 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴막에서의 유체의 속력에 대한 시뮬레이션이다. 그림 2-9는 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴막에서의 유체의 유도 가시화에 대한 시뮬레이션이다.

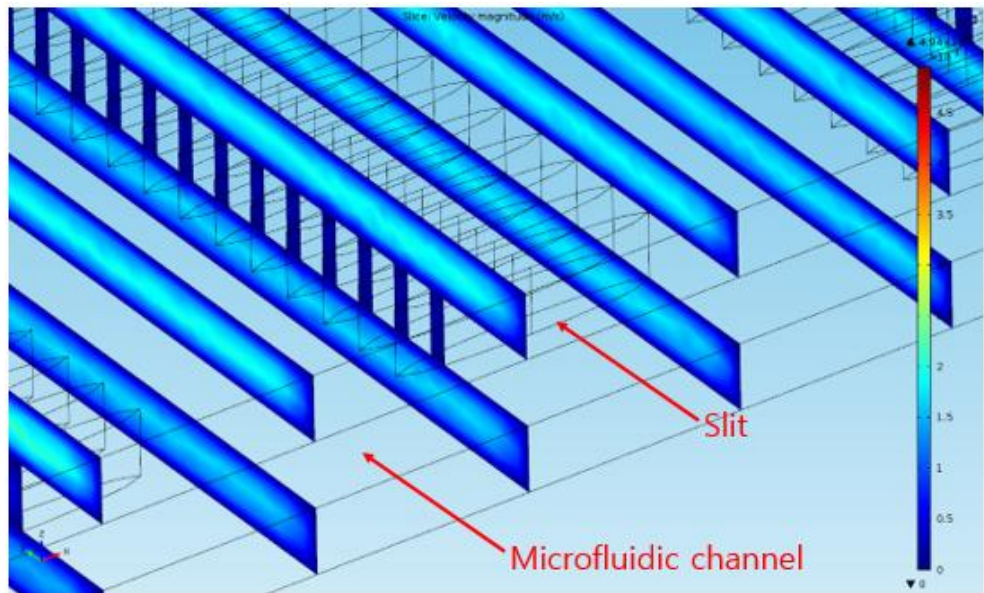


그림 2-8. 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴막에서의 유체의 속력에 대한 시뮬레이션

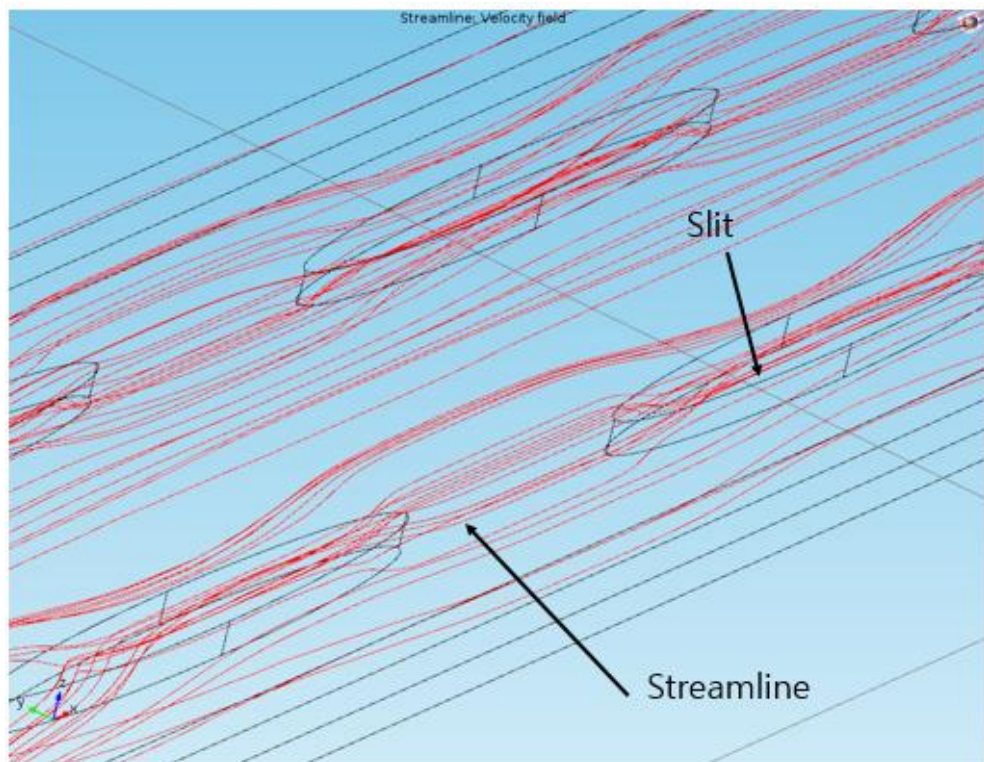


그림 2-9. 슬릿 모양 망 형태 폴리우레탄 아크릴막에서의 유체의 유동 가시화에 대한 시뮬레이션

제 3 항 컴퓨터 시뮬레이션

이제 유체의 연속 방정식을 확인해 보면, 유체가 비압축성 유체이므로 아래의 연속 방정식에서

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\nabla \cdot (\rho \vec{v}) \quad (\text{식. 2.13})$$

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0 \quad (\text{식. 2.14})$$

가 된다.

따라서 아래의 여러 체적력을 고려한 확장된 Navier-Stoke Equation은 Cauchy momentum equation의 한 형태이므로 이를 풀어 쓰면

$$\rho \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \vec{v} \cdot \nabla \vec{v} \right) = -\nabla p + \nabla \cdot \vec{\tau} + \rho \vec{g} - \rho_f \nabla \phi + \vec{j} \times \vec{B} + \dots \quad (\text{식. 2.15})$$

(단, $\vec{\tau}$: shear stress, \vec{g} : gravity force, ρ_f : charge density, ϕ : electrical potential, \vec{j} : current density, \vec{B} : magnetic field)

위의 비압축성, 0.2 이하의 낮은 Reynolds 수, Newtonian 특성의 정상 상태 유체와 다른 체적력을 고려함에 따라 본 논문에서 모델링하는 PBS 수용액이 흐르는 다층 미세유체 칩의 Navier-Stoke Equation은 아래와 같이 간단한 식으로 정리된다.

$$0 = -\nabla p + \eta \nabla^2 \vec{v} + \rho g \quad (\text{식. 2.16})$$

이 지배 방정식을 고려하여 COMSOL (multiphysics®)이라는 컴퓨터 프로그래밍을 이용하여 시뮬레이션하여 유동을 가시화 할 수 있다. 이 시뮬레이션은 유한요소해석법이라는 수치해석을 이용한다. 단 이때 본 논문에서 설계한 슬릿 모양의 치수를 그대로 적용하기에는 수치해석 시간이 너무 길어지고 복잡해지기 때문에 전체 슬릿의 수를 10분의 1로 줄이면서 본 논문에서 설계한 천 여개의 슬릿 전체의 면적과 같게 하여 수치해석을 하였다. 그림 2-10은 전체 미세 유체 채널에서의 속도에 대한 윤곽을 컴퓨터 시뮬레이션을 한 결과이다. 시뮬레이션상의 총 slice는 200여 장이다. 또한 그림 2-11은 전체 미세 유체 채널에서의 유동 가시화 모습이다.

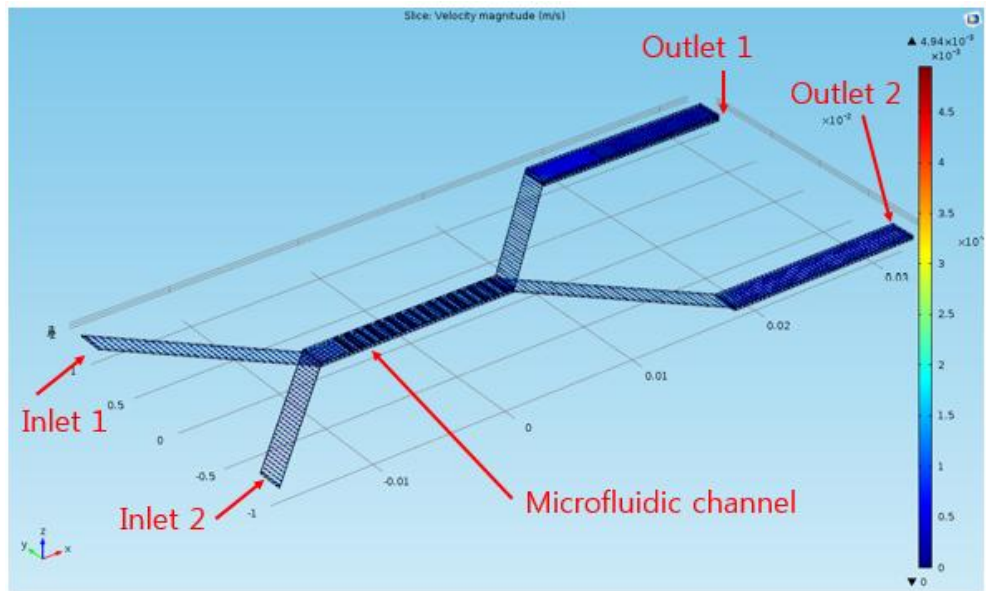


그림 2-10. 전체 미세 유체 채널에서의 속도에 대한 윤곽을 컴퓨터 시뮬레이션을 한 결과

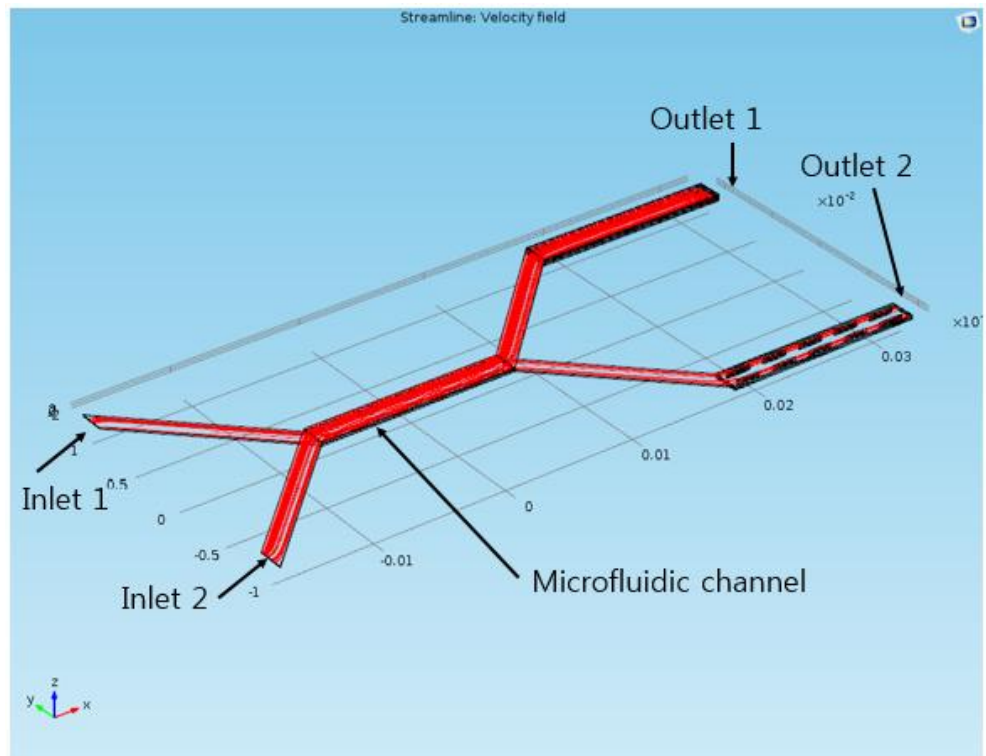


그림 2-11. 전체 미세 유체 채널에서의 컴퓨터 시뮬레이션을 통해 유동을 가시화 한 결과

제 3 절 자성 마이크로 비드의 역학

본 절에서는 마이크로 비드가 받는 힘의 운동에 대해 기술하겠다. 본 논문에서 제안된 미세유체 칩에서는 마이크로 비드가 받는 힘은 유체 항력, 자기력 그리고 중력이다 [9].

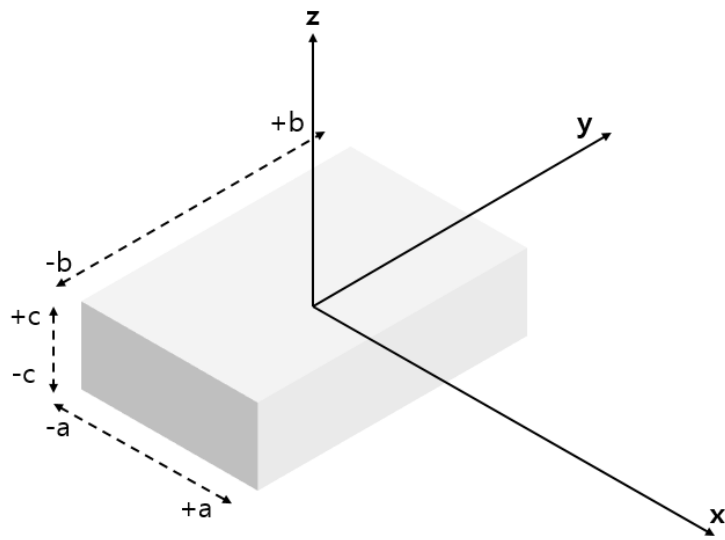
그림 2-12과 같이 기준 좌표를 잡겠다. 따라서 마이크로 비드가 받는 힘의 방향은 그림 2-13와 같이 된다. 표 2-4은 본 논문에서 실험에 사용한 마이크로 비드의 물리적 특성 및 유체와 자석의 여러가지 물리적 특성 및 설정한 거리에 관한 표이다.

첫 번째로, 마이크로 비드에 작용하는 중력은 z 축 아래 방향이므로 아래의 식과 같다.

$$F_g = -V_p(\rho_p - \rho_f)g\hat{z} \quad (\text{식. 2.17})$$

(단, V_p : volume of particle, ρ_p : density of particle, ρ_f : density of particle, g : gravitation acceleration)

두 번째로, Reynolds 수가 작으며 속도가 느린 층류 유체 안에서 고체의 작은 입자가 일정한 속도로 이동할 때 고체의 작은 입자의 관성력은 전단력에 비해 무시 할 만큼 영향이 줄어든다. 이 때, 뉴턴의 법칙은 더 이상 유효하지 않아 Stoke의 법칙을 적용해야 한다. 따라서, 이 조건에서는 액체가 고체의 작은 입자에 작용하는 힘이 중요한데 이것이 스토크의 유체 항력이다. 이 유체 항력으로 인해 입구에서 주입된 마이크로 비드들이 출구로 빠져 나올 수 있다.



<Bar-type permanent magnet>

그림 2-12. 마이크로 비드에 작용하는 힘을 구하기 위한 좌표 설정

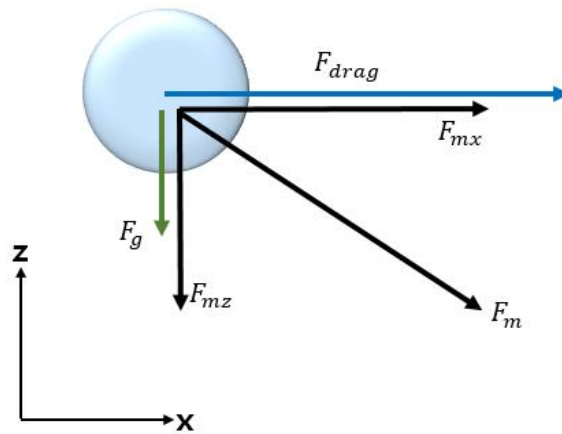


그림 2-13. 마이크로 비드에 작용하는 힘

표 2-4 마이크로 비드가 받는 힘들의 여러 변수

| 유체 채널의 여러 변수 | |
|--------------------------------|---|
| 유체 점성도 (η) | $8.94 \times 10^{-4} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ |
| 유체 속도 (v) | 5 mm/s |
| 마이크로 비드 1의 반지름 (R_1) | 25 μm |
| 마이크로 비드 2의 반지름 (R_2) | 16 μm |
| 진공의 투자율 (μ_0) | $1.256 \times 10^{-6} \text{ N/A}^2$ |
| 마이크로 비드 1의 자화율 (χ_{p1}) | -9.7×10^{-4} |
| 마이크로 비드 2의 자화율 (χ_{p2}) | 7.2×10^4 |
| 유체 자화율 (χ_f) | -9.04×10^{-6} |
| 유체 주입 압력 (P) | $P = 110.76 \text{ Pa}$ |
| 마이크로 비드 1의 밀도 (ρ_{p1}) | 1100 kg/m^3 |
| 마이크로 비드 2의 밀도 (ρ_{p2}) | 2380 kg/m^3 |
| 유체의 밀도 (χ_{p1}) | 1 g/ml |
| 중력 가속도 (g) | 9.8 m/s^2 |
| 자석의 자화밀도 (M) | 1.3 T |
| 자석의 길이 ($2a$) | 6 mm |
| 자석의 너비 ($2b$) | 6 mm |
| 자석의 높이 ($2c$) | 2 mm |

유도하는 데 매우 복잡하며 매우 유명한 스토크의 법칙 을 이용하여 유체 항력을 계산시 마이크로 비드가 완전한 구형이라고 가정하였다. 또한, 중력을 무시하였고 입자가 회전하지 않는 다는 가정을 하였다. 따라서 이 때의 유체 항력 식은

$$F_{drag} = 6\pi\eta\vec{v}R \quad (\text{식. 2.18})$$

(단, η : viscosity, \vec{v} : velocity, R : radius of particle)

분리 부에서의 유체가 흐르는 길이 방향을 x축, 너비를 y축, 높이를 z축이라 가정하면, 유체 항력은 유체의 속도 방향이고 유체 속도의 y축 요소와 z축 요소는 아래와 같이 0이다.

$$\vec{v}_y = 0, \vec{v}_z = 0 \quad (\text{식. 2.19})$$

따라서

$$F_{drag} = 6\pi\eta|\vec{v}|R\hat{x} \quad (\text{식. 2.20})$$

이제 분리 부 바닥에 있는 영구 자석으로 인한 자기력의 크기를 구하자. 구하기 앞서 좌표의 중심을 막대 형태 영구 자석의 중심으로 잡자. 그림 2-13과 같이 유체가 흐르는 방향을 x축이라고 정하고 채널 밑에 있는 막대 모양의 자석의 길이를 $2a$, 너비를 $2b$, 높이를 $2c$ 라 하자. 이 때 좌표 (x,y,z) 에 작용하는 자장 H 의 크기는 아래의 해석식으로 구할 수 있다 [10].

$$H_x(x, y, z) = \frac{M_0}{4\pi} \sum_{k,l,m=1}^z (-1)^{k+l+m} \ln \left\{ \frac{(-y + (-1)^l(-b))}{\sqrt{(x + (-1)^k a)^2 + (y + (-1)^l b)^2 + (z + (-1)^m c)^2}} \right\} \quad (\text{식. 2.21})$$

$$H_y(x, y, z) = -\frac{M_0}{4\pi} \sum_{k,l,m=1}^2 (-1)^{k+l+m} \ln \left\{ \frac{(x + (-1)^k a)}{\sqrt{(x + (-1)^k a)^2 + (y + (-1)^l b)^2 + (z + (-1)^m c)^2}} \right\} \quad (\text{식. 2.22})$$

$$H_z(x, y, z) = -\frac{M_0}{4\pi} \sum_{k,l,m=1}^z (-1)^{k+l+m} \frac{[z + (-1)^m c][x + (-1)^k a]}{|z + (-1)^m c| |z + (-1)^m c|} \tan^{-1} \left\{ |z + (-1)^m c| \sqrt{(x + (-1)^k a)^2 + (y + (-1)^l b)^2 + (z + (-1)^m c)^2} \right\} \quad (\text{식. 2.23})$$

(단, M_0 : magnetization of magnet)

y 축 방향의 힘은 의미가 없으므로 x 축과 z 축 ($z > c$)에 작용하는 자기장을 다시 정리하면

$$H_x(x, 0, z) = \frac{M_0}{4\pi} \times \left(\ln \left\{ \frac{[b + \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2}] \cdot [-b + \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2}]}{[b + \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2}] \cdot [-b + \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2}]} \right\} + \ln \left\{ \frac{[b + \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2}] \cdot [-b + \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2}]}{[b + \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2}] \cdot [-b + \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2}]} \right\} \right) \quad (\text{식. 2.24})$$

$$\begin{aligned}
H_z(x, 0, z) = & -\frac{M_0}{2\pi} \times \left\{ -\tan^{-1} \left(\frac{(x-a)b}{(z-c)\sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2}} \right) \right. \\
& + \tan^{-1} \left(\frac{(x-a)b}{(z+c)\sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2}} \right) \\
& + \tan^{-1} \left(\frac{(x+a)b}{(z-c)\sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2}} \right) \\
& \left. - \tan^{-1} \left(\frac{(x+a)b}{(z+c)\sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2}} \right) \right\}
\end{aligned}
\tag{식. 2.25}$$

이 된다.

먼저 힘을 구하기 앞서 자기장의 미분 값을 구한다.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H_x}{\partial x} = & \frac{M_0}{4\pi} \left\{ \frac{x+a}{\left(b + \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2} \right) \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2}} \right. \\
& + \frac{x-a}{\left(b + \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2} \right) \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2}} \\
& - \frac{x+a}{\left(b - \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2} \right) \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2}} \\
& + \frac{x-a}{\left(b + \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2} \right) \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2}} \\
& - \frac{x+a}{\left(b - \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2} \right) \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2}} \\
& + \frac{x+a}{\left(b + \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2} \right) \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2}} \\
& - \frac{x-a}{\left(b - \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2} \right) \sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2}} \\
& \left. - \frac{x-a}{\left(b - \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2} \right) \sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2}} \right\}
\end{aligned}
\tag{식. 2.26}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial H_z}{\partial z} \\
&= -\frac{M_0}{2\pi} \left\{ \frac{b(x-a)[(x-a)^2 + b^2 + 2(z-c)^2]}{(b^2(x-a)^2 + (z-c)^2\{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2\})\sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z-c)^2}} \right. \\
&\quad - \frac{b(x-a)[(x-a)^2 + b^2 + 2(z+c)^2]}{(b^2(x-a)^2 + (z+c)^2\{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2\})\sqrt{(x-a)^2 + b^2 + (z+c)^2}} \\
&\quad - \frac{b(x+a)[(x+a)^2 + b^2 + 2(z-c)^2]}{(b^2(x+a)^2 + (z-c)^2\{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2\})\sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z-c)^2}} \\
&\quad \left. + \frac{b(x+a)[(x+a)^2 + b^2 + 2(z+c)^2]}{(b^2(x+a)^2 + (z+c)^2\{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2\})\sqrt{(x+a)^2 + b^2 + (z+c)^2}} \right\} \\
&\hspace{15em} (\text{식. 2.27})
\end{aligned}$$

자기장이 H 일 때 마이크로 비드에 작용하는 자기력은 아래와 같다.

$$F_m = \mu_0 V_p [(\overline{M_p} - \overline{M_f}) \cdot \nabla] \overline{H} \quad (\text{식. 2.28})$$

$$V_p = \frac{4}{3} \pi R^3 \quad (\text{식. 2.29})$$

(단, μ_0 : permeability, V_p : volume of particle, M_p : magnetization of particle, M_f : magnetization of fluid)

따라서 식을 풀면

$$\begin{aligned}
F_m &= \mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) (\overline{H} \cdot \nabla) \overline{H} \\
&= \mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) \left\{ (H_x \hat{x} + H_z \hat{z}) \cdot \left(\frac{\partial}{\partial x} \hat{x} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{z} \right) \right\} (H_x \hat{x} + H_z \hat{z}) \\
&\hspace{15em} (\text{식. 2.30})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \therefore \mathbf{F}_m = & \left[\mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) \left(H_x \frac{\partial H_x}{\partial x} + H_x \frac{\partial H_x}{\partial z} \right) \right] \hat{x} \\ & + \left[\mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) \left(H_z \frac{\partial H_x}{\partial x} + H_x \frac{\partial H_z}{\partial z} \right) \right] \hat{z} \end{aligned} \quad (\text{식. 2.31})$$

(단, χ : magnetic susceptibility)

이제 중력과 유체 항력 그리고 자기력을 다 더하면 마이크로 비드가 받는 전체 힘은 아래와 같다.

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_g + \mathbf{F}_{\text{drag}} + \mathbf{F}_m \quad (\text{식. 2.32})$$

상기 도출한 식을 위의 식에 대입하면

$$\begin{aligned} \mathbf{F} = & -V_p (\rho_p - \rho_f) g \hat{z} + 6\pi\eta |\vec{v}| R \hat{x} + \left[\mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) \left(H_x \frac{\partial H_x}{\partial x} + H_x \frac{\partial H_x}{\partial z} \right) \right] \hat{x} \\ & + \left[\mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) \left(H_z \frac{\partial H_x}{\partial x} + H_x \frac{\partial H_z}{\partial z} \right) \right] \hat{z} \end{aligned} \quad (\text{식. 2.33})$$

이를 다시 정리하면

$$\begin{aligned} \mathbf{F} = & \left[6\pi\eta |\vec{v}| R + \mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) \left(H_x \frac{\partial H_x}{\partial x} + H_x \frac{\partial H_x}{\partial z} \right) \right] \hat{x} \\ & + \left[-V_p (\rho_p - \rho_f) g + \mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) \left(H_z \frac{\partial H_x}{\partial x} + H_x \frac{\partial H_z}{\partial z} \right) \right] \hat{z} \end{aligned} \quad (\text{식. 2.34})$$

가 된다.

표 2-4에 각각의 변수의 값이 있다. 이르 토대로 미세 유체 채널의 x 와 z 축 상에서 각 (x, z) 에서의 영구 자석이 만드는 자기장 H 의

크기와 방향을 컴퓨터 프로그램 MATLAB (MathWorks ®)을 사용해서 계산하여 표시하면 그림 2-14와 같다. 또한 같은 컴퓨터 프로그램을 이용하여 미세 유체 채널 내에서의 각 (x, z) 에서의 영구 자석이 만드는 자기장 H 의 크기와 방향은 그림 2-15에 표시 되어 있다.

나아가 식 (식. 2.34)의 마이크로 비드가 받는 전체 알짜 힘의 방향과 크기를 기 기술된 프로그래밍을 이용하여 계산하여 그래프로 도출하면 비자성 비드의 경우 그림 2-16와 같이 표시되며 자성 비드의 경우 그림 2-17과 같이 표시된다. 따라서 마이크로 비드는 아래 오른쪽 사선방향으로 움직이며 자성 비드는 z 축 방향으로 더 큰 힘을 받는다.

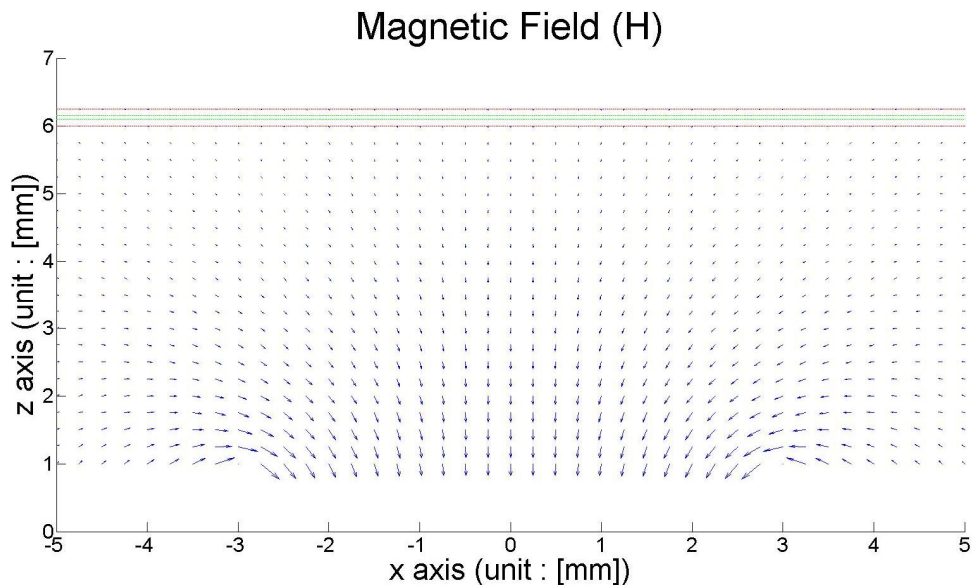


그림 2-14. 전체 x 축 z 축 상에서 영구 자석이 만들어 내는 자기장의 방향과 크기

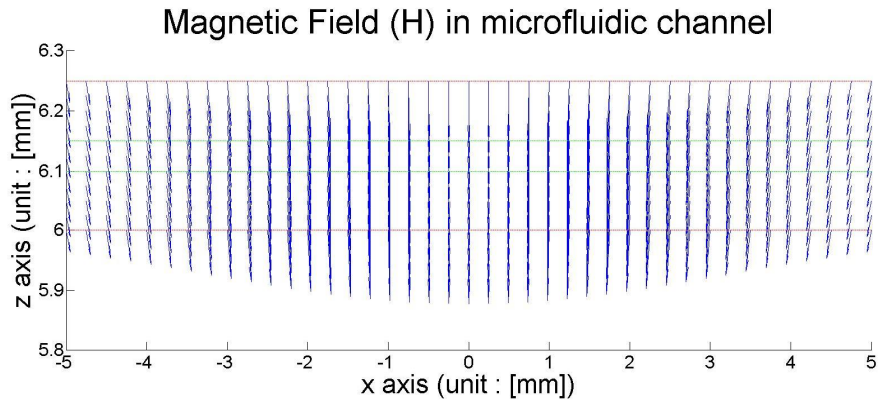


그림 2-15. 미세 유체 채널 내의 x 축 z 축 상에서 영구 자석이 만들어 내는 자기장의 방향과 크기

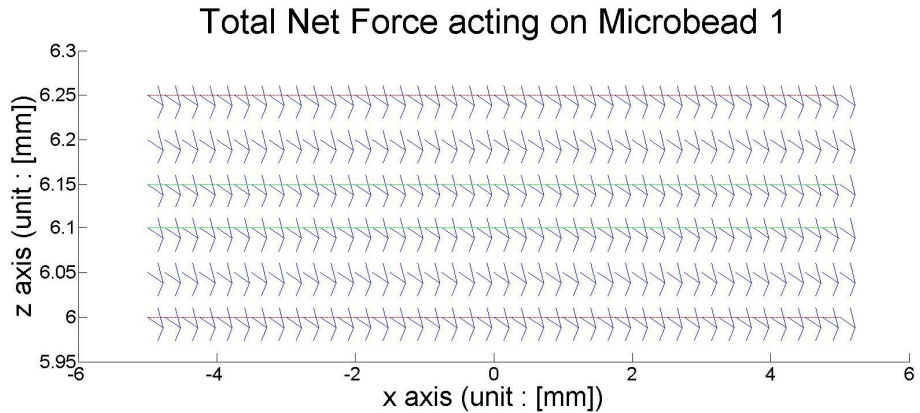


그림 2-16. 미세 유체 채널 내의 알짜 힘의 방향과 크기

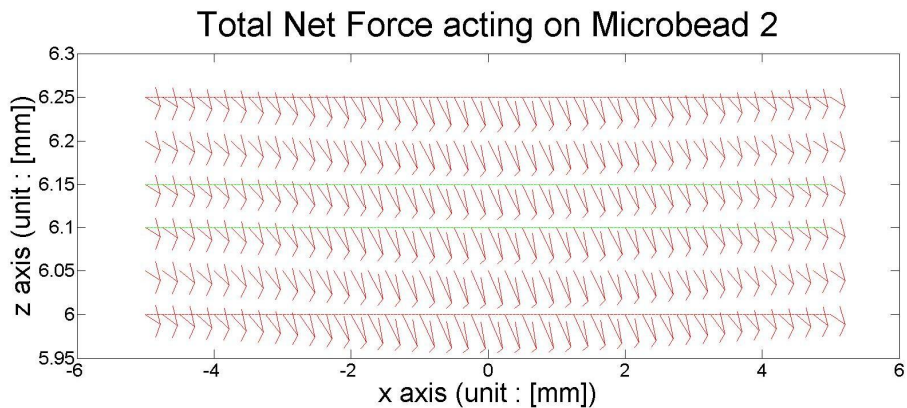


그림 2-17. 미세 유체 채널 내의 알짜 힘의 방향과 크기

제 3 장 제작

본 장에서는 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막과 다층 미세 유체 PDMS 채널의 제작 공정과 결과에 대해서 기술 한다. 두 종류의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막과 총 3개의 미세 유체 PDMS 채널 층의 제작은 기본적인 실리콘 MEMS 공정과 폴리머를 이용하기 위한 Soft MEMS 공정을 이용하여 제작하였다. 특히 폴리우레탄 아크릴 막을 제작함에 있어서는 참고문헌 12을 이용하였다 [11]. 최종적으로 2종류의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막과 3개 층의 미세 유체 PDMS 채널은 정렬 집합되고 O_2 플라즈마로 영구 결합되어 아크릴 실험 장치에 고정된다.

제작이 완료된 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 두께는 광학 현미경으로 측정한 결과 약 $48\ \mu\text{m}$ 이다. 따라서 선평이 $20\ \mu\text{m}$ 인 폴리우레탄 아크릴 막의 중횡비는 약 2.4 정도 제작이 되었으며 선평이 $12\ \mu\text{m}$ 인 폴리우레탄 아크릴 막의 중횡비는 대략 4정도 제작 결과가 나왔다.

제 1 절 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 제작

그림 3-1에 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 제작의 공정 모식도가 표시되어 있다.

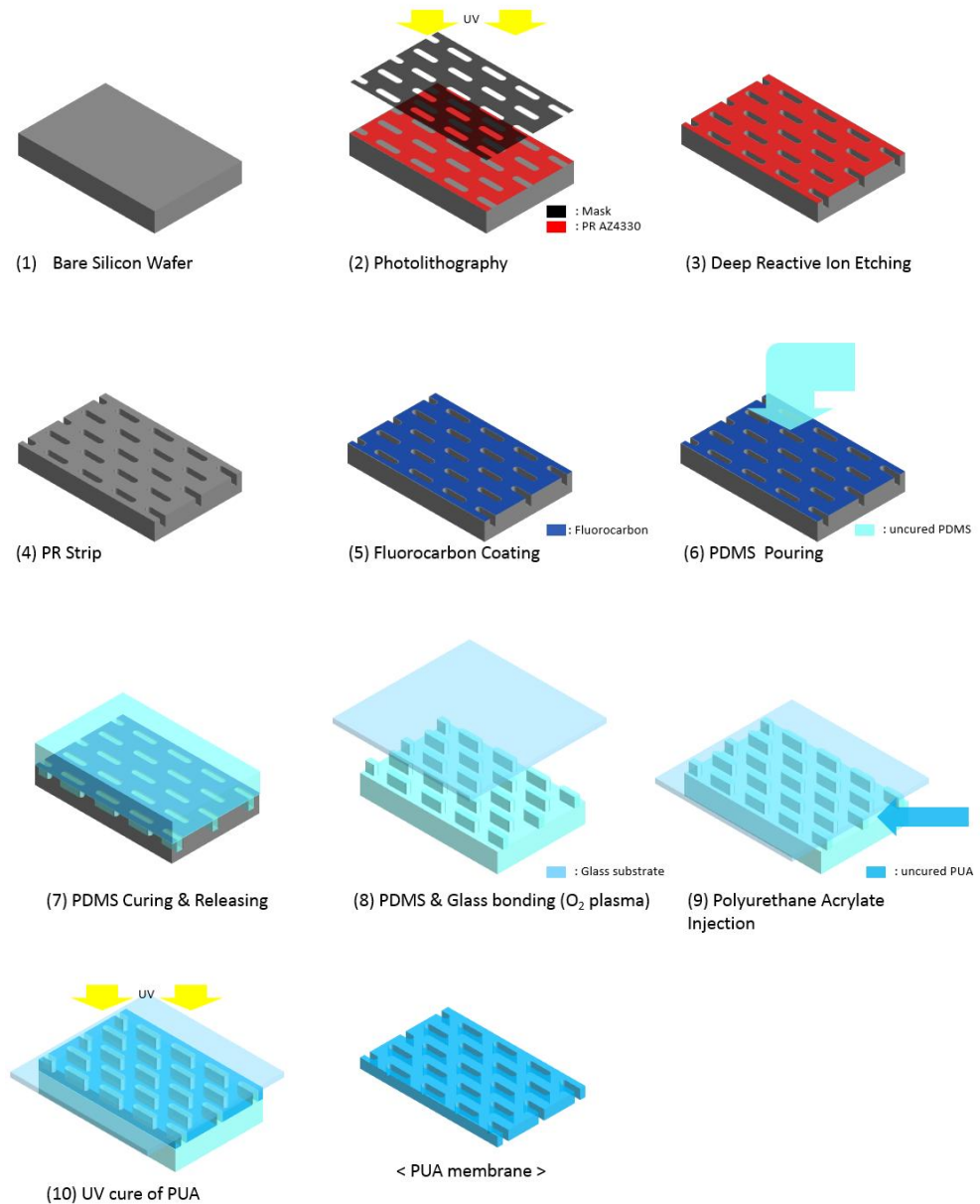


그림 3-1. 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 공정 모식도

선폭이 12 μm 인 막과 선폭이 20 μm 인 막의 제작 과정은 동일하다. 여러 개의 슬롯이 집합으로 있는 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막은 PDMS로 된 막의 주형과 평평한 유리 기판을 O_2 플라즈마 접합을 하고 그 틈 사이에 폴리우레탄 아크릴 용액을 넣어 자외선으로 경화시키는 공정 방법을 이용하였다.

먼저 우레탄 아크릴 막의 주형을 PDMS로 제작하기 위하여 PDMS 주형의 주형을 일반적인 실리콘 MEMS 공정을 이용하여 제작하였다. 실리콘 웨이퍼를 SPM 용액 (sulfuric acid-hydrogen peroxide mixture)에서 600초 동안, 초순수용액에서 360초 동안 세척하였다. 이후 실리콘 표면과 감광제의 접착력을 높이기 위해 HMDS (hexamethyldisilazane)를 2500 rpm에서 7초 동안 도포한 후 양성 감광제 AZ 4330 (AZ Electronic Materials 社)을 2000 rpm에서 35초간 도포하여 감광제의 높이 약 5 μm 가 되도록 하였다. 이는 후속 식각 공정의 선택비를 고려한 조건이다. 다음 전열기 위에 웨이퍼를 놓고 110 $^{\circ}\text{C}$ 조건에서 60초간 soft bake를 진행 한 후 노광 장비 (MA-6 III, Karl-suss 社)를 이용하여서 hard contact으로 25 mJ의 에너지를 갖는 자외선으로 웨이퍼에 14초간 노광하였다. AZ 300 MIF (AZ Electronic Material 社) 현상액으로 3분간 현상 하고 초순수용액으로 세척하였다. 후속으로 감광제의 hard bake를 110 $^{\circ}\text{C}$ 부터 5분 마다 10 $^{\circ}\text{C}$ 씩 높이며 25분간 진행하였다. 표 3-1에 사진 공정 조건을 정리하였다.

표 3-1 폴리우레탄 아크릴 막의 PDMS 주형의 주형을 제작하기 위한 AZ4330 사진 공정 조건

| | |
|--------------|--|
| Spin coating | HMDS |
| | 500 rpm 5sec, 2500rpm 7sec |
| | AZ 4330 500 rpm 5 sec, 2000 rpm 35 sec |
| Soft bake | 110 °C 60 sec |
| Exposure | 25mW/cm ² 14sec, hard contact |
| Develop | 3 min AZ 300 MIF |
| Cleaning | DI 6min |
| Hard bake | 110 °C 5 min, 120 °C 5 min, 130 °C 5 min, 140 °C 5 min, 150 °C 5 min |

다음 차례로 deep reactive ion etching 공정을 플라즈마 식각 장비 (Deep Si Etcher I, PLAMA-THERM 社)를 이용하여 진행하였다. 일반적인 Bosch 535 플라즈마 식각 공정을 50 루프 진행하여 약 48 μm 의 식각 높이를 얻었다. 표 3-2에 Bosch 535 식각 공정의 조건이다.

이후 만들어진 실리콘 주형과 PDMS 주형의 표면 에너지를 낮추기 위해 선행 공정과 동일한 장비로 플루오르카본막을 증착하였다. 표 3-3은 플루오르카본 막 코팅을 위한 증착 조건이다. 이로써 폴리우레탄 아크릴 막의 PDMS 주형의 실리콘 주형은 완성이 되었으며 공정 결과는 그림 3-2에 있다.

표 3-2 폴리우레탄 아크릴 막의 주형의 주형을 제작하기 위한 DRIE 공정 조건

| Step 1 : Polymer deposition (5 sec) | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|----------|-------------------------------|-----------------|---------|
| Coil Power | Platen Power | Pressure | Gas flow | | |
| | | | C ₄ F ₈ | SF ₆ | Ar |
| 825 W | 1 W | 22 mTorr | 100 sccm | 0.5 sccm | 30 sccm |
| Step 2 : Polymer etch (3 sec) | | | | | |
| Coil Power | Platen Power | Pressure | Gas flow | | |
| | | | C ₄ F ₈ | SF ₆ | Ar |
| 825 W | 13 W | 23 mTorr | 0.5 sccm | 50 sccm | 30 sccm |
| Step 1 : Si etch (5 sec) | | | | | |
| Coil Power | Platen Power | Pressure | Gas flow | | |
| | | | C ₄ F ₈ | SF ₆ | Ar |
| 825 W | 13 W | 23 mTorr | 0.5 sccm | 100 sccm | 30 sccm |

표 3-3 플루오르카본 막 코팅을 위한 증착 조건

| Coil Power | Platen Power | Pressure | Gas flow | |
|---------------|-----------------|----------|-------------------------------|---------|
| | | | C ₄ F ₈ | Ar |
| 825 W | 1 W | 22 mTorr | 90 sccm | 30 sccm |

다음으로 폴리우레탄 아크릴 막의 PDMS 주형은 PDMS 원액 (Sylgard 184A, Dow corning 社)과 경화제 (Sylgard 184B)를 질량 비가 10:1이 되도록 한 혼합액을 기 제작된 실리콘 주형이 담긴 페트리 접시에 붓고 80 °C 오븐에 넣어 4시간 동안 열을 가해 경화시킨다. 경화 완료 후 적당한 크기로 PDMS 구조물을 외과용 칼로 자른 후 아세톤과 IPA로 세척을 한다. 그림 3-2은 폴리우레탄 아크릴 막의 PDMS 주형을 수직 단면으로 자른 후 광학 현미경으로 측정한 결과이다.

이 후 PDMS 주형과 유리기관을 O₂로 플라즈마 접합한다. 이 후 특별히 설계된 구멍을 통해 폴리우레탄 아크릴산염 (Hard-PUA, MINS-311RM, Minuta Technology 社)을 속도 0.1 mL/min으로 주입하고 자외선을 이용하여 경화한다. 경화가 완료되면 PDMS 주형과 유리 기관을 제거한다.

제작이 완료된 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막은 백금 코팅을 거쳐 전자 현미경 (FE SEM S - 4800, Hitachi 社)으로 측정하였다. 그림 3-3은 제작이 완료된 아크릴 막의 사진이다. 선포이 20 μm 인 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막은 실제 측정 결과 18 ~ 22 μm 로 측정되어 5 ~ 10%의 내외의 설계 오차를 보였다. 그림 3-4는 선포이 20 μm 인 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 SEM 사진이다. 선포이 12 μm 인 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막은 실제 측정 결과 11 ~ 13 μm 로 측정되어 마찬가지로 5 ~ 10%의 내외의 설계 오차를 보였다. 그림 3-5는 선포이 12 μm 인 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 SEM 사진이다. 또한 이 SEM 사진을 이용하여 표본 개수를 10개로 하여 기 제작된 분리부에서의 선포이 20 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막과 기 제작된 검출부에서의 선포이 12 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막의 실제 제작 완료된 선포이의 평균과 표준편차를 측정하였고 이를 그림 3-6과 표 3-4에 정리하였다.

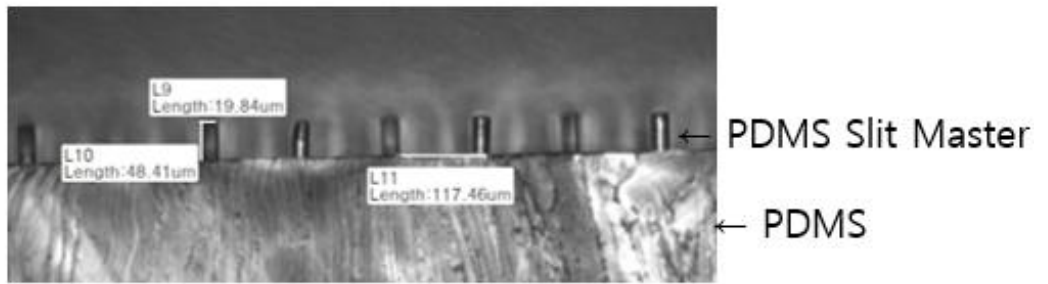


그림 3-2. 폴리우레탄 아크릴 막의 PDMS 주형을 수직 단면

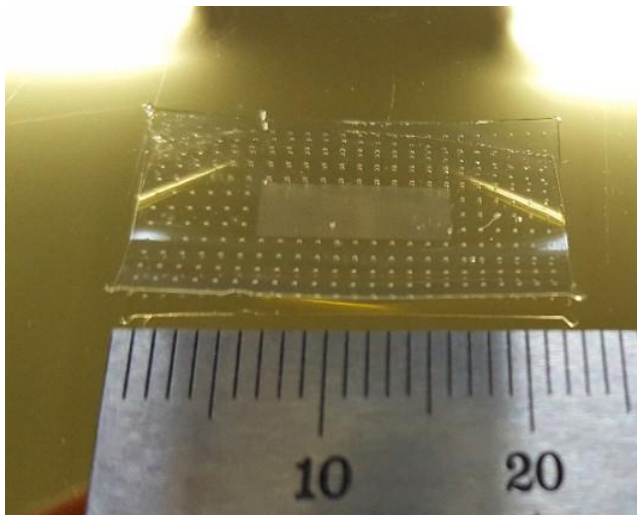


그림 3-3. 제작된 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 전체 사진과 20 mm 크기의 자와 비교한 사진

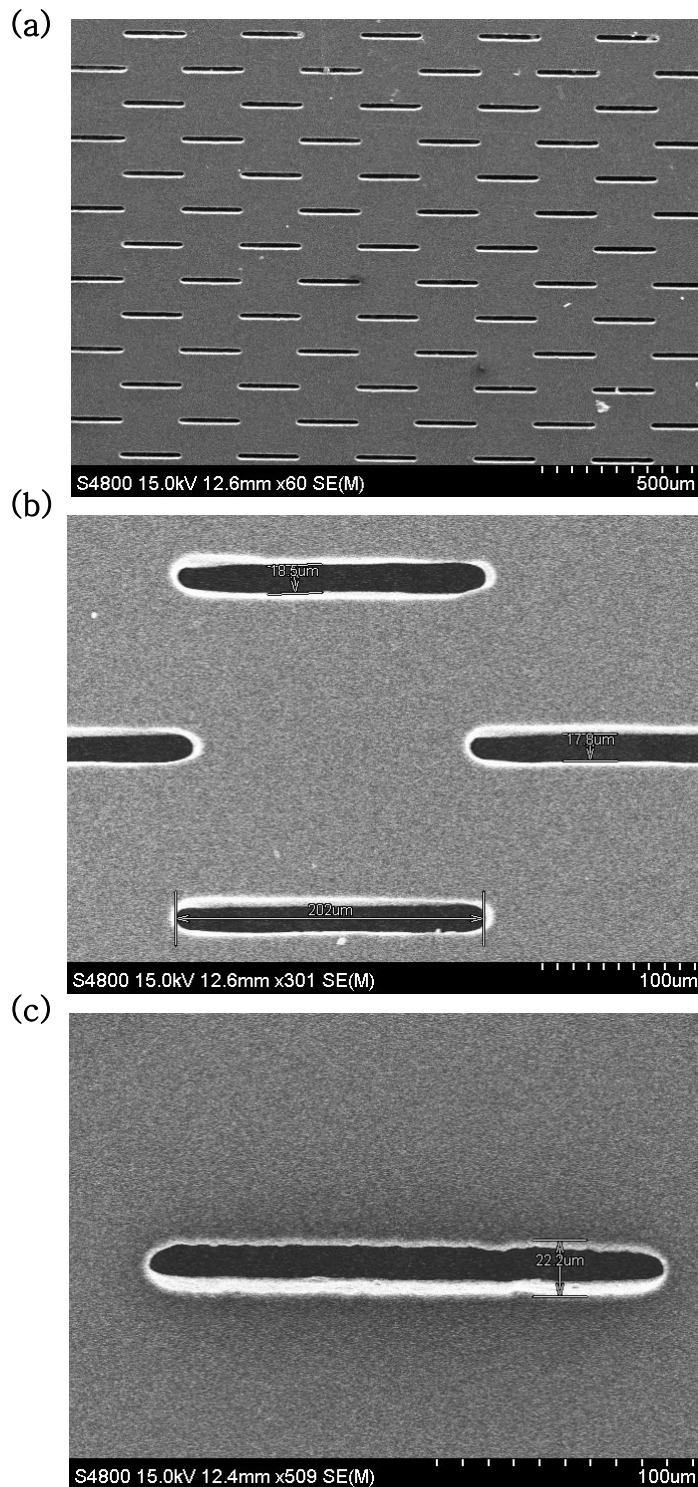


그림 3-4. 제작된 선폭 20 μm 인 슬릿 막의 SEM 사진 (a) 500 μm 척도 사진 (b) 100 μm 척도 사진 (c) 슬릿 하나 사진

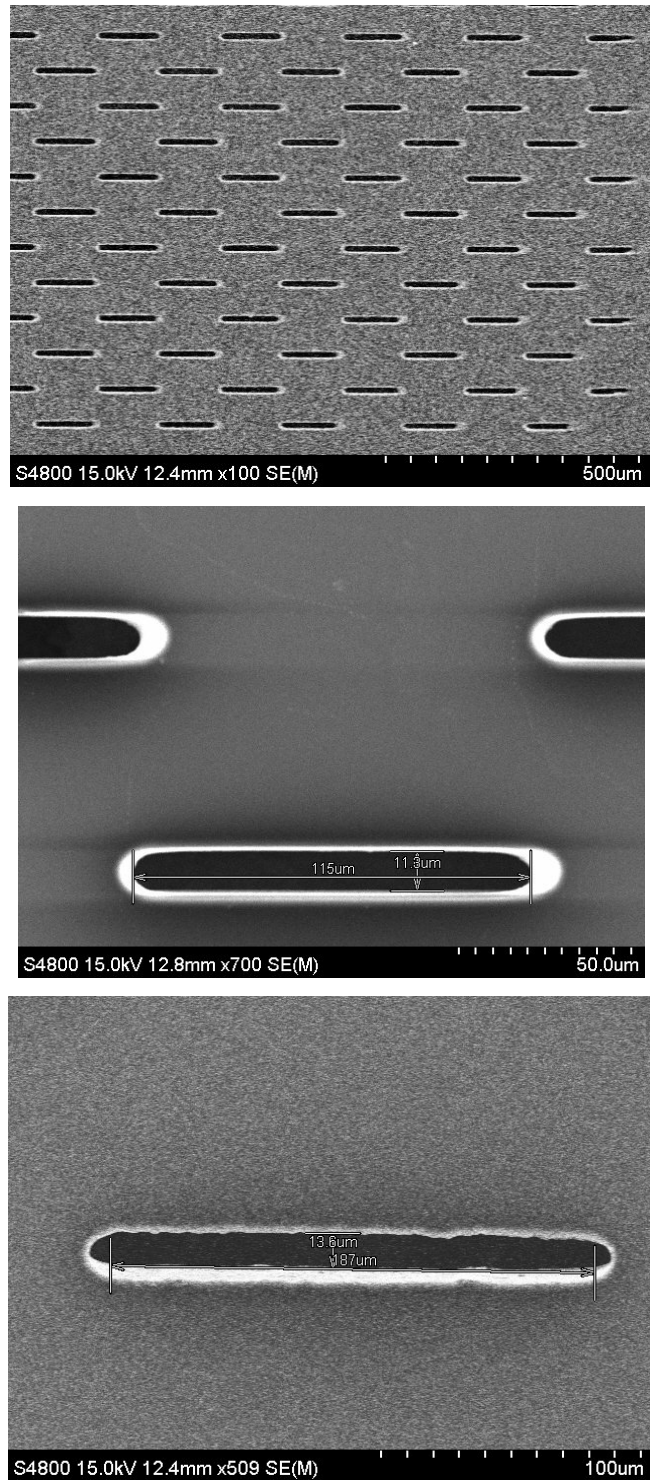


그림 3-5. 제작된 선폭 12 μm 인 슬릿 막의 SEM 사진 (a) 500 μm 척도 사진 (b) 100 μm 척도 사진 (c) 슬릿 하나 사진

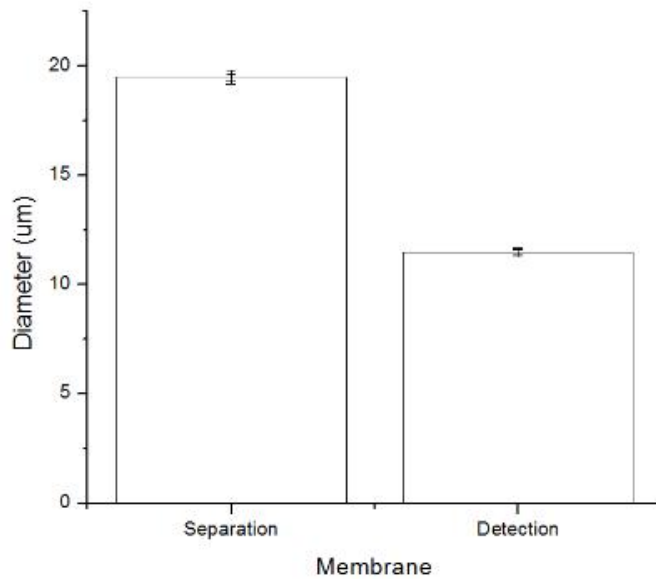


그림 3-6. 제작된 폴리우레탄 아크릴 막 선 폭의 평균 및 표준 편차

표 3-4 제작된 폴리우레탄 아크릴 막 두께의 중형비 및 선 폭의 평균 및 표준 편차

| | Separation | Detection |
|--------------|------------|-----------|
| Aspect Ratio | 2.71 | 4.43 |
| Mean (μm) | 11.48 | 19.48 |
| Std (μm) | 0.147 | 0.122 |

제 2 절 PDMS 다층 미세유체 구조물의 제작

총 3층으로 구분 되는 각각의 높이가 100 μm 인 미세 유체 채널을 PDMS로 제작하였다. PDMS 구조물을 만들기 위해 실리콘 웨이퍼에 주형을 쌓아 올려 구조물을 만들었다. Si 웨이퍼 표면에 주형을 만들기 앞서 실리콘 웨이퍼의 표면을 SPM 용액에서 600초, 초순수용액 에서 360초 동안 세척하고 회전 건조기를 이용하여 Si 웨이퍼 표면에 있는 물기를 제거하였다.

제 1 항 1층, 3층 미세 유체 채널의 제작

마이크로 비드가 흐르는 미세 유체 채널을 PDMS로 제작하였다. PDMS 채널을 제작하기 위해 음성 감광제인 SU-8 (Micro Chem 社)를 이용하여 주형을 제작하였다. 전체적인 공정 모식도는 그림 3-7에 표현되어 있다.

높이가 100 μm 인 미세 유체 채널을 제작하기 위하여 SU-8 2035를 사용하였다. 점도가 높은 SU-8 감광제를 실리콘 웨이퍼에 도포시 기포나 물결 형태의 주름이 발생할 수 있으므로 이를 억제하기 위해 낮은 가속도인 100 rpm/sec의 가속도로 가속 후 500 rpm의 각속도로 10초 도포한 후 다시 300 rpm/sec의 가속도로 가속 후 100 μm 의 채널 높이를 맞추기 위해 1300 rpm의 각속도로 30초간 도포하였다. 이후 상온에서 10분간 감광제를 안정화시켰다. 이후 전열기에서 soft bake를 위해 65 $^{\circ}\text{C}$ 3분, 95 $^{\circ}\text{C}$ 9분 동안 열처리를 하고 10분간 웨이퍼를 식힌다. 다음으로 노광 장비를 이용하여서 soft contact으로 25 mJ의 에너지를 갖는 자외선으로 웨이퍼에 9초간 노광하였다. 노광 후 열처리는 65 $^{\circ}\text{C}$ 2분, 95 $^{\circ}\text{C}$ 7분 동안 진행 후 10분간 웨이퍼를 식힌다. 노광 후 열처리는 자외선에 의해 활성화된 감광제에 에너지를 공급하여 감광제의 폴리머화 초래한다. 마지막으로

웨이퍼를 SU-8 developer (Micro Chem 社)에서 8분간 현상 작업을 진행한다. 현상이 끝나면, 이소프로필 알코올에 3분간 담가 SU-8 developer를 제거하고 마지막으로 초순수용액에서 360초 동안 세척 후 회전 건조기로 물기를 제거하였다. 1층, 3층 미세 유체 PDMS 채널의 주형을 제작하기 위한 사진 공정은 표 3-5에 정리하였다.

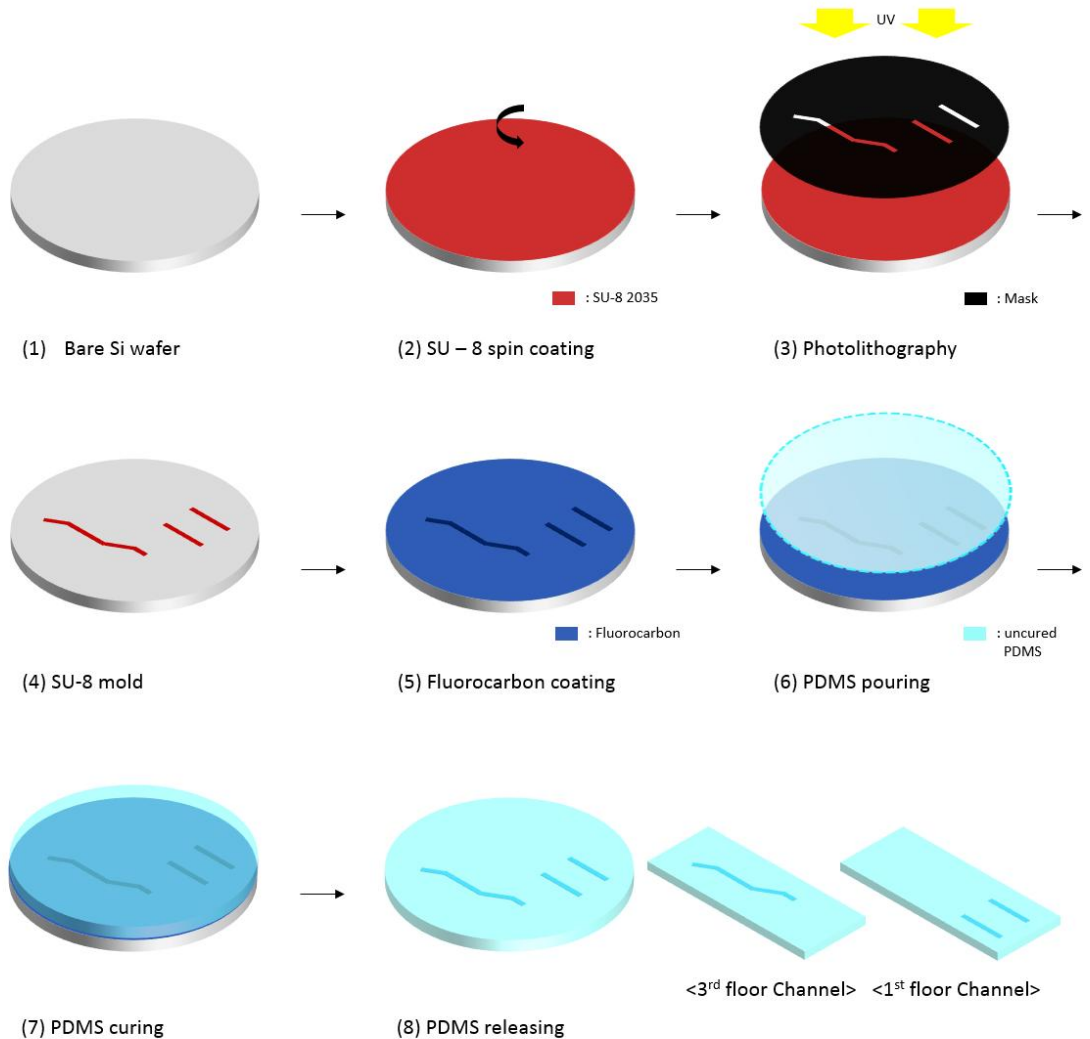


그림 3-7. 1층, 3층 미세 유체 PDMS 채널 공정 모식도

표 3-5 1층, 3층 미세 유체 PDMS 채널의 주형 제작을 위한 SU-8 2035 사진 공정 조건

| | |
|--------------------|---|
| Spin coating | 500 rpm 100 rpm/sec 10sec 1300 rpm 300 rpm/sec 30sec |
| PR stabilization | 10 min |
| Soft bake | 65 °C 3 min 95 °C 9 min |
| Cooling | 10min |
| Exposure | 25mW 9sec |
| Post exposure bake | 65 °C 2 min 95 °C 7 min |
| Cooling | 10min |
| Develop | SU - 8 developer 8 min |
| Cleaning | IPA 3 min DI 6min |

다음으로 기 제작된 주형의 표면 에너지를 줄이기 위해 플라즈마 증착 장비를 이용하여 플루오르카본 막을 제작된 주형 표면에 증착하였다. 플루오르카본 막 코팅을 위한 증착 조건은 위 제 2장 1절과 같다.

다음으로 1층, 3층 미세 유체 PDMS 채널 구조물 제작은 아래 기술된 것과 같다. 먼저 PDMS 원액 (Sylgard 184A)과 경화제 (Sylgard 184B)를 질량비가 10:1이 되도록 혼합한다. 잘 혼합한

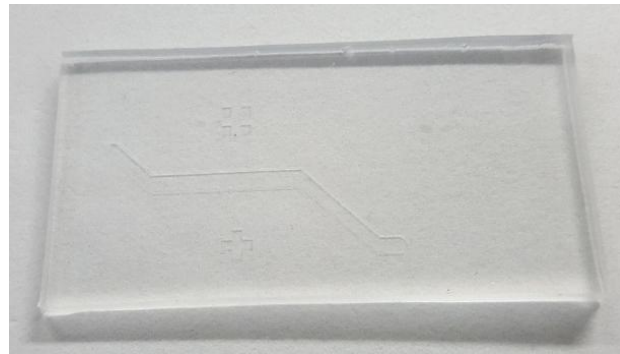
PDMS용액을 상기 제작한 SU-8 주형이 있는 페트리 접시에다 부은 후, 진공 챔버에 한 시간 정도 넣어 PDMS가 경화제와 혼합되면서 발생한 기포들은 제거한다. 기포가 제거된 PDMS 용액이 부어진 페트리 접시를 80 °C 오븐에 넣어 4시간 동안 열을 가해 경화시킨다. 경화 완료 후 적당한 크기로 PDMS 구조물을 외과용 칼로 자른 후 아세톤과 IPA로 세척을 한다.

제작 완료된 결과는 그림 3-8과 그림 3-9에 표현되어 있다.



그림 3-8. 제작 완료된 1층, 3층 미세 유체 PDMS 주형

(a)



(b)



그림 3-9. (a) 제작 완료된 1층 미세 유체 PDMS 채널 (b) 제작 완료된 3층 미세 유체 PDMS 채널

제 2 항 2층 미세 유체 채널의 제작

마이크로 비드가 흐르는 위아래가 동일하게 뚫린 2층 미세 유체 채널을 PDMS로 제작하였다. 채널의 높이보다 높은 주형을 제작하여 그 위에 PDMS를 회전 도포기로 도포하여 경화시키는 방법을 이용하였다. 전체적인 공정 모식도는 그림 3-10에 표현되어 있다.

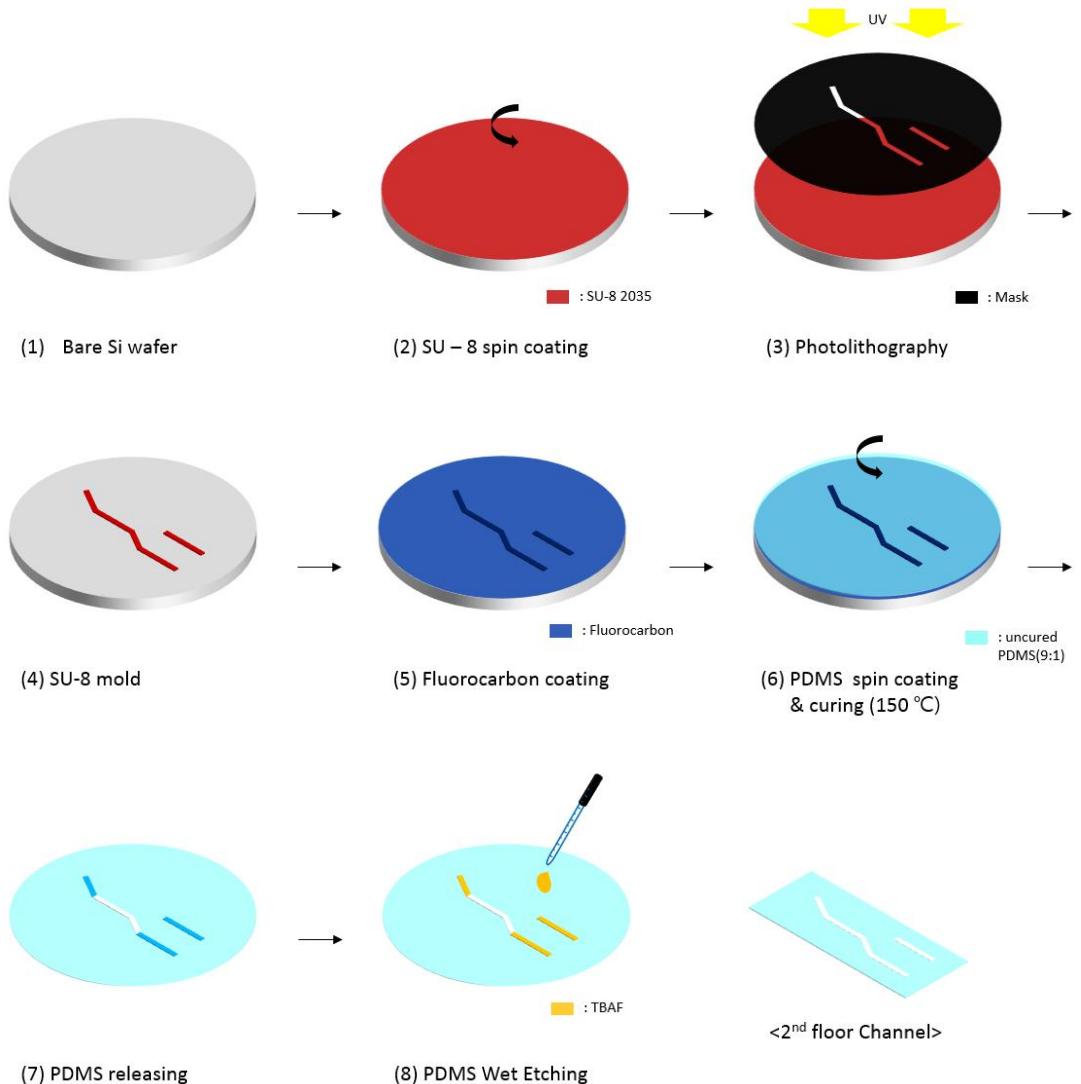


그림 3-10. 2층 미세 유체 PDMS 채널 공정 모식도

채널의 높이보다 더 높은 높이의 주형을 제작하기 위해 음성 감광제인 SU-8 2075 (Micro Chem 社)를 이용하여 주형을 제작하였다. 점도가 높은 SU-8 감광제를 실리콘 웨이퍼에 도포시 기포나 물결 형태의 주름이 발생할 수 있으므로 이를 억제하기 위해 낮은 가속도인 100 rpm/sec의 가속도로 가속 후 500 rpm의 각속도로 10초 도포한 후 다시 300 rpm/sec의 가속도로 가속 후 150 μm 의 주형 높이를 맞추기 위해 1700 rpm의 각속도로 30초간 도포하였다. 이후 상온에서 10분간 감광제를 안정화시켰다. 이후 전열기에서 soft bake를 위해 65 $^{\circ}\text{C}$ 3분, 95 $^{\circ}\text{C}$ 9분 동안 열처리를 하고 10분간 웨이퍼를 식힌다. 다음으로 노광 장비를 이용하여서 soft contact으로 25 mJ의 에너지를 갖는 자외선으로 웨이퍼에 11초간 노광하였다. 노광 후 열처리는 65 $^{\circ}\text{C}$ 2분, 95 $^{\circ}\text{C}$ 7분 동안 진행 후 10분간 웨이퍼를 식힌다. 노광 후 열처리하는 자외선에 의해 활성화된 감광제에 에너지를 공급하여 감광제의 폴리머화를 초래한다. 마지막으로 웨이퍼를 SU-8 developer에서 8분간 현상 작업을 진행한다. 현상이 끝나면, 이소프로필 알코올에 3분간 담가 SU-8 developer를 제거하고 마지막으로 초순수용액에서 360초 동안 세척 후 회전 건조기로 물기를 제거하였다. 1층, 3층 미세 유체 PDMS 채널의 주형을 제작하기 위한 사진 공정은 표 3-7에 정리하였다.

다음으로 기 제작된 주형의 표면 에너지를 줄이기 위해 플라즈마 증착 장비를 이용하여 플루오르카본막을 제작된 주형 표면에 증착하였다. 플루오르카본 막 코팅을 위한 증착 조건은 위 제 2장 1절과 같다.

표 3-6 2층 미세 유체 PDMS 채널의 주형 제작을 위한 SU-8
2075 사진 공정 조건

| | |
|--------------------|---|
| Spin coating | 500 rpm 100 rpm/sec 10sec 1700 rpm 300 rpm/sec 30sec |
| PR stabilization | 10 min |
| Soft bake | 65 °C 3 min 95 °C 9 min |
| Cooling | 10min |
| Exposure | 25mW 11sec |
| Post exposure bake | 65 °C 2 min 95 °C 7 min |
| Cooling | 10min |
| Develop | SU - 8 developer 8 min |
| Cleaning | IPA 3 min DI 6min |

다음으로 2층 미세 유체 PDMS 채널 구조물 제작은 아래 기술된 것과 같다. 먼저 2층 PDMS의 영률을 높게 하기 위해 PDMS 원액 (Sylgard 184A)과 경화제 (Sylgard 184B)를 질량비가 9:1이 되도록 혼합한다 [12]. 잘 혼합한 PDMS용액을 진공 챔버에 한 시간 정도 넣어 PDMS가 경화제와 혼합되면서 발생한 기포들은 제거한다. 이 후 회전 도포기에 기 제작된 SU-8 주형을 준비하고 기포가 제거된 PDMS 용액을 1000 rpm으로 60초 동안 도포하여 2층 채널의 높이를 100 μm 로 맞춘다 [13]. PDMS용액 도포가 끝나고 10분정도 안정화시간을 갖은 후 PDMS가 도포된 SU-8 주형을 유리로 된 접시 위에 놓은 후 경화 온도에 따른 PDMS 영률을 높이기 위해 150 $^{\circ}\text{C}$ 오븐에 넣어 20분 동안 열을 가해 경화시킨다 [14]. 경화 완료 후 적당한 크기로 PDMS 구조물을 외과용 칼로 자른 후 트위저를 이용하여 조심스럽게 떼어낸다. 떼어낸 후에 2층 채널로 사용될 부분의 주형 위에 살짝 도포된 PDMS를 제거하기 위해 75 wt. % 불화테트라부틸암모늄 수용액 (Tetrabutylammonium fluoride solution, TBAF)을 이용하여 습식 식각을 30초 동안 한다. 그 후 아세톤과 IPA로 세척을 한다. 2층 미세 유체 PDMS 채널을 위한 PDMS 공정 조건은 표 3-9에 정리하였다.

그림 3-11과 그림 3-12는 제작 완료된 2층 PDMS 주형과 채널이다.

표 3-7 2층 미세 유체 PDMS 채널 공정 조건

| | |
|-------------------------|--|
| PDMS mixing ratio | Sylgard A : Sylgard B = 9 : 1 |
| PDMS spin coating | 500 rpm 100 rpm/sec 10sec 1000 rpm 60 sec |
| PDMS stabilization | 10 min |
| PDMS curing temperature | 150 °C |
| PDMS curing | 20 min |
| PDMS wet etching | 75 wt. % TBAF solution 30 sec |
| Cleaning | Acetone 3 min IPA 3 min |



그림 3-11. 제작 완료된 2층 미세 유체 PDMS 주형

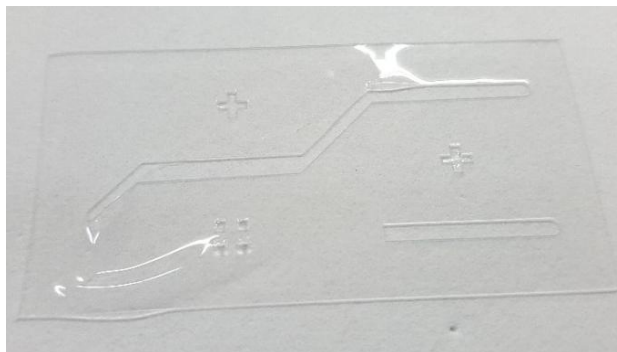


그림 3-12. 제작 완료된 2층 미세 유체 PDMS 채널

제 3 절 아크릴 막과 PDMS 채널의 접합

기 제작된 3층 PDMS 미세유체 채널, 선포이 20 μm 인 분리 부 폴리우레탄 아크릴 막, 2층 PDMS 미세유체 채널, 선포이 12 μm 인 검출 부 폴리우레탄 아크릴 막, 그리고 1층 PDMS 미세유체 채널을 정렬 표식대로 정렬하여 O_2 플라즈마 bonder로 접합하여 채널 제작을 완료한다. 그림 3-13에 상세히 모식도에 정리되어 있다.

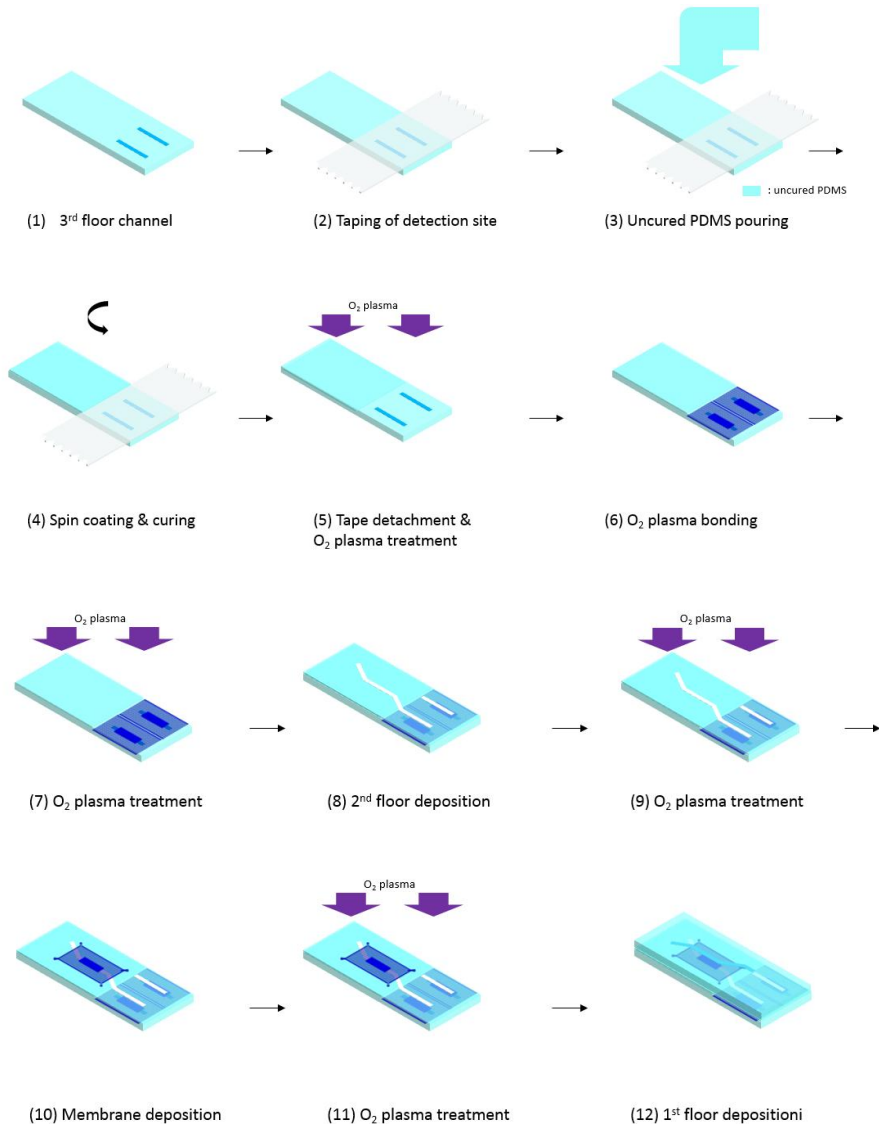


그림 3-13. 아크릴 막과 PDMS 채널의 접합 공정 모식도

3층 PDMS 미세유체 채널과 2층 PDMS 미세유체 채널 사이, 그리고 2층 PDMS 미세유체 채널과 1층 미세유체 채널 사이의 분리 부 및 검출 부 폴리우레탄 아크릴 막의 상면 크기가 온전히 같지 않으므로 z축 방향의 상하로 이격이 생겨 2층 PDMS 미세유체 채널이 온전한 평면 형태를 유지하지 못한다. 이를 최대한 보상하기 위하여 기 제작된 3층 PDMS 미세 유체 채널의 검출 부 패턴을 일반 scotch tape로 붙인 후 잔여 패턴 부분에 회전 도포기를 이용하여 uncured PDMS 혼합 용액 - 즉 PDMS 원액 (Sylgard A, Dow corning 社)와 경화제 (Sylgard B, Dow corning 社)를 질량비 10 : 1 로 혼합 후 진공 챔버에서 기포를 제거한 용액 -으로 3층 PDMS 채널 위에 분리 부의 폴리우레탄 아크릴 막과 같은 높이인 대략 50 μm 정도로 도포한다. 이때의 spin coating 속력은 1800 rpm이다. 이 후 10분 간의 안정화 시간을 거친 후 80 $^{\circ}\text{C}$ 온도의 오븐에서 4시간 동안 경화된다. 이 후 기 완료된 1층 PDMS 미세유체 채널 위에 검출 부의 선 폭이 12 12 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막을 O_2 플라즈마 gun으로 1분 정도 표면처리 한 후 현미경을 통해 접합한다. 그 이후 2층 PDMS 미세유체 채널을 다시 O_2 플라즈마 gun으로 1분 정도 표면처리 한 후 현미경을 통해 접합한다. 다음 분리 부의 선 폭이 20 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막을 O_2 플라즈마 gun으로 1분 정도 표면처리 한 후 현미경을 통해 접합한다. 마지막으로 3층 PDMS 미세유체 채널을 다시 O_2 플라즈마 gun으로 1분 정도 표면처리 한 후 현미경을 통해 접합한다. 상기 기술된 전반적인 공정은 표 3-10에 상세한 PDMS spin coating 공정 조건이 정리되어 있다.

그림 3-14는 접합하여 제작 완료된 다층 미세유체 칩의 사진이다.

표 3-8 2층 미세 유체 PDMS 채널 공정 조건

| | |
|-------------------------|--|
| PDMS mixing ratio | Sylgard A : Sylgard B = 9 : 1 |
| PDMS spin coating | 500 rpm 100 rpm/sec 10sec 1000 rpm 60 sec |
| PDMS stabilization | 10 min |
| PDMS curing temperature | 150 °C |
| PDMS curing | 20 min |
| Cleaning | Acetone 3 min IPA 3 min |

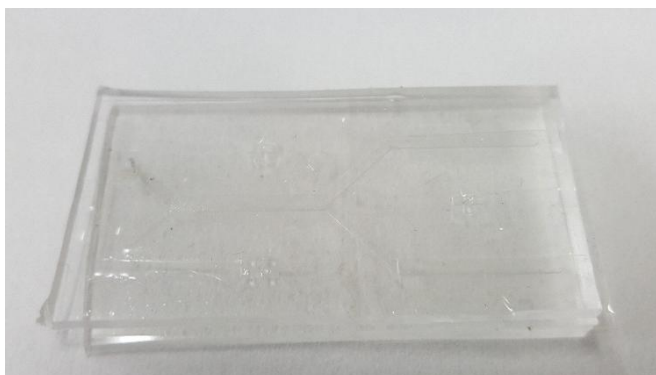


그림 3-14. O₂ 플라즈마 접합 이 완료된 미세 유체 칩

제 4 장 마이크로 비드 실험

제 1 절 실험 장치 및 구동 방법

그림 4-1은 자기영동 기반 마이크로 비드 분리 실험 및 마이크로 비드 2차원 정렬 광학 및 형광 검출을 위한 전체 장치 모식도이다. 접합이 완료 제작된 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 다층 미세 유체 칩을 실험 하기 위해 아래에 네오뮴 영구 자석을 장착 할 수 있는 아크릴 지그(jig)를 준비하여 기 제작된 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 미세 유체 칩을 장착한 하우스 전체를 미세 유체 관과 니들을 이용하여 유체 압력원(pressure source)이 연결된 샘플에 연결한다. 그림 4-2는 아래 네오뮴 영구 자석이 장치되어 있는 아크릴 지그 위 미세 유체 칩이 장착된 하우스의 모습이며 그림 4-3은 미세 유체 칩에 연결된 미세 유체 관 및 니들이 장착한 하우스 전체의 모습이다. 마지막으로 사용한 압력원 그리고 그 압력원이 연결된 혼합된 마이크로 비드 샘플과 미세 유체관과 니들로 연결된 미세 유체 칩이 장착된 전체 아크릴 하우스로 구성되어 있는 실제 실험 장치 세팅 모습이 그림 4-4에 표현되어 있다.

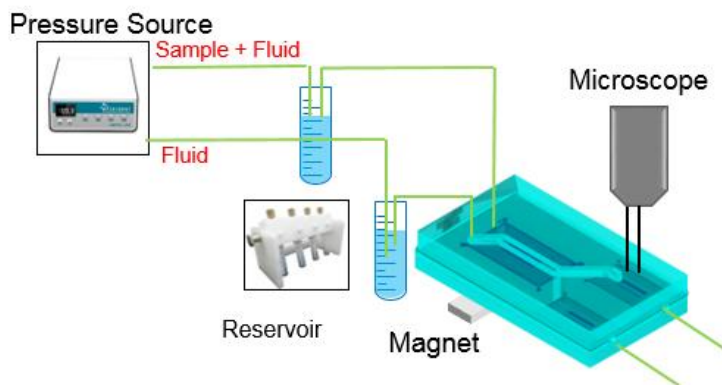


그림 4-1. 실험 장치 모식도 - 유체 펌프와 미세 유체 칩의 연결 구조 및 광학 현미경 검사

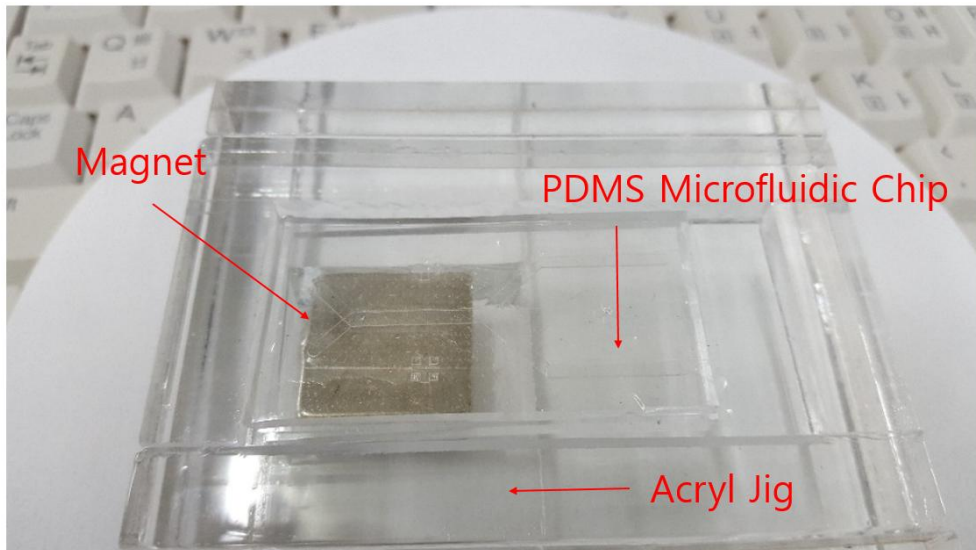


그림 4-2. 아래 자석이 장치되어 있는 아크릴 지그에 장착된 미세 유체 칩

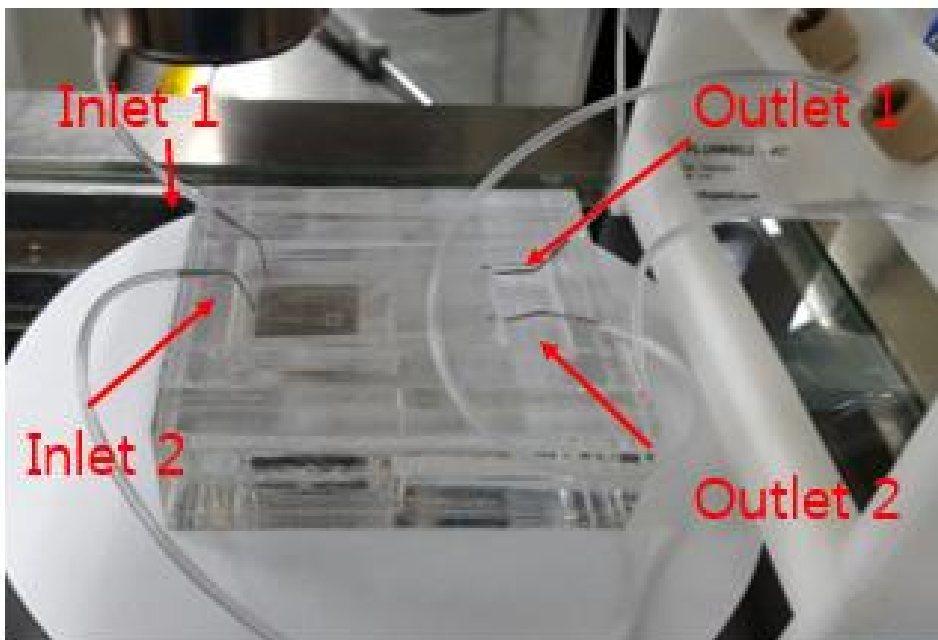


그림 4-3. 미세 유체 칩에 연결된 유체 입구와 출구

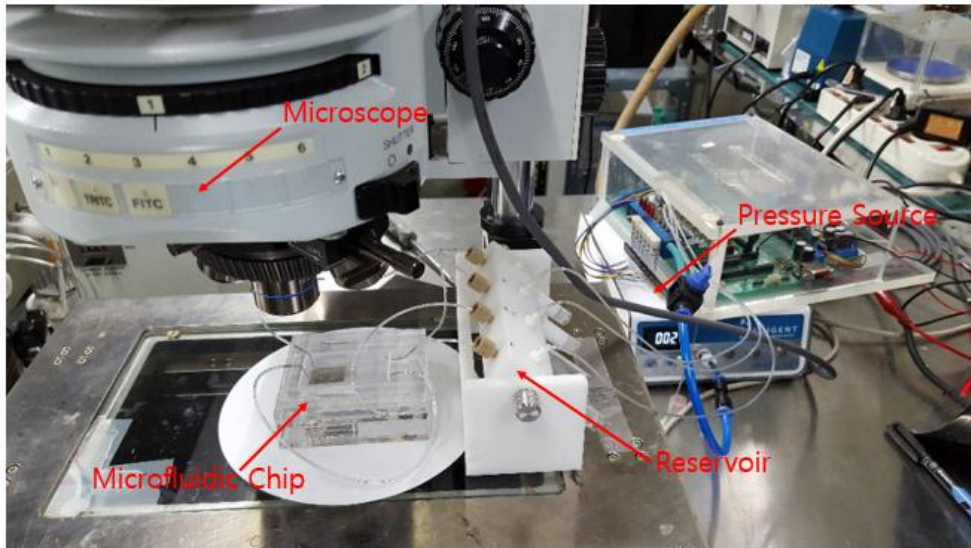


그림 4-4. 유체 펌프에 연결된 미세 유체 칩과 마이크로 비드
검출을 위한 광학 현미경 실험 장치 세팅

25 μm 와 16 μm 의 혼합된 마이크로 비드 샘플을 유체 압력원 (MFCS™ -EZ Microfluidic Flow Control System, FLUIGENT 社)을 이용하여 주입하여 선 폭이 큰 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막에서 자기영동 기반 마이크로 비드 분리 실험을 진행하고 이 후 좌우의 선 폭이 작은 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막에서 광학현미경 (Progress Nikon 社)로 광학적 검출 실험을 확인 후 TIRTC 필터와 FITC 필터로 마이크로 비드의 현미경 검출을 계속한다.

먼저 실험에 사용된 마이크로 비드들은 25 μm 크기의 형광 마이크로 비드 (FP-20052-5 Fluorescent Particles Yellow, SPHERO™)와 16 μm 크기의 자성 형광 마이크로 비드 (FP-20056-5 Fluorescent Particles Pink, SPHERO™)이다. 이 마이크로 비드들에 대한 자세한 물리적 특성은 표 4-1에 정리되어 있다. 이 둘의 마이크로 비드들은 각각 0.5 μl , 0.25 μl 씩을 마이크로 피펫(micro pipette)을 이용하여 0.5 ml의 PBS 수용액에 주입하여 샘플을 준비한다. 기 준비된 마이크로 비드의 1ml 농도당 입자의 대략적인 개수는 아래의 식으로 도출할 수 있다.

$$N = \left(\frac{6W}{\pi P D^3} \right) \times 10^{12} \quad (\text{식. 4.1})$$

(단 W : weight of polystyrene in gram, P : density of polymer, D : diameter of particles in μm)

이 때 P 는 1.05이고 W 는 0.01이다.

따라서 마이크로 비드 1(25 μm)는 대략 0.5 μl 에 580정도가 있을 것으로 예상되고 마이크로 비드 2(16 μm)는 대략 0.25 μl 에는 1100여개 정도가 있을 것으로 예상된다. 따라서 농도는 마이크로 비드 1의 경우 10^3 /ml 이며 마이크로 비드 2의 경우는 $2 \cdot 10^3$ /ml 이다. 따라서 이 마이크로 비드들을 혼합한 PBS 수용액 0.5 ml를 압력원에 연결하여 본 논문 제 2장에서 기 계산된 압력 50 Pa로 주입한다. 다만 실제 실험에서는 압력원의 저압에서의 낮은 감도 및 유체관 벽에 작용하는 전단응력으로 인해 1 mBar (= 100 Pa)으로 주입하였다.

표 4-1 실험에 사용된 마이크로 비드의 특성

| 마이크로 비드 1 | 마이크로 비드 2 |
|--|---|
| 25 μm | 16 μm |
| Polystyrene type | Polystyrene type |
| Yellow fluorescent | Pink fluorescent |
| Non-magnetic | magnetic |
| 1 % w/v 5 ml | 1 % w/v 5 ml |
| $\approx 1.164 \cdot 10^6 \text{ \# / ml}$ ($\approx 580 \text{ \# per } 0.5 \text{ } \mu\text{l}$) | $\approx 4.442 \cdot 10^6 \text{ \# / ml}$ ($\approx 1100 \text{ \# per } 0.5 \text{ } \mu\text{l}$) |
| 0.5 μl injection | 0.25 μl injection |
| $1 \cdot 10^3 \text{ \# in 1 ml PBS solution}$ | $1 \cdot 10^3 \text{ \# in 1 ml PBS solution}$ |

제 2 절 마이크로 비드 분리 실험 및 검출 실험

제 1 항 마이크로 비드 분리 실험

본 논문에서 제안 설계한 미세 유체 칩의 분리 부에서의 16 μm 의 자성 비드와 25 μm 의 비자성 비드의 분리 실험을 진행 하였다. 앞서 2장에서 계산된 크기의 힘을 자석으로부터 받아 자성 비드는 선 폭이 20 μm 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하여 3층 미세채널에서 아래 2층 미세 채널로 흐르게 된다. 반면 크기가 25 μm 인 비자성 마이크로 비드는 선 폭이 20 μm 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하지 못하고 계속 진행하게 된다. 그림 4-5는 자성 마이크로 비드가 분리 부에서 선 폭이 20 μm 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하는 모습이다.

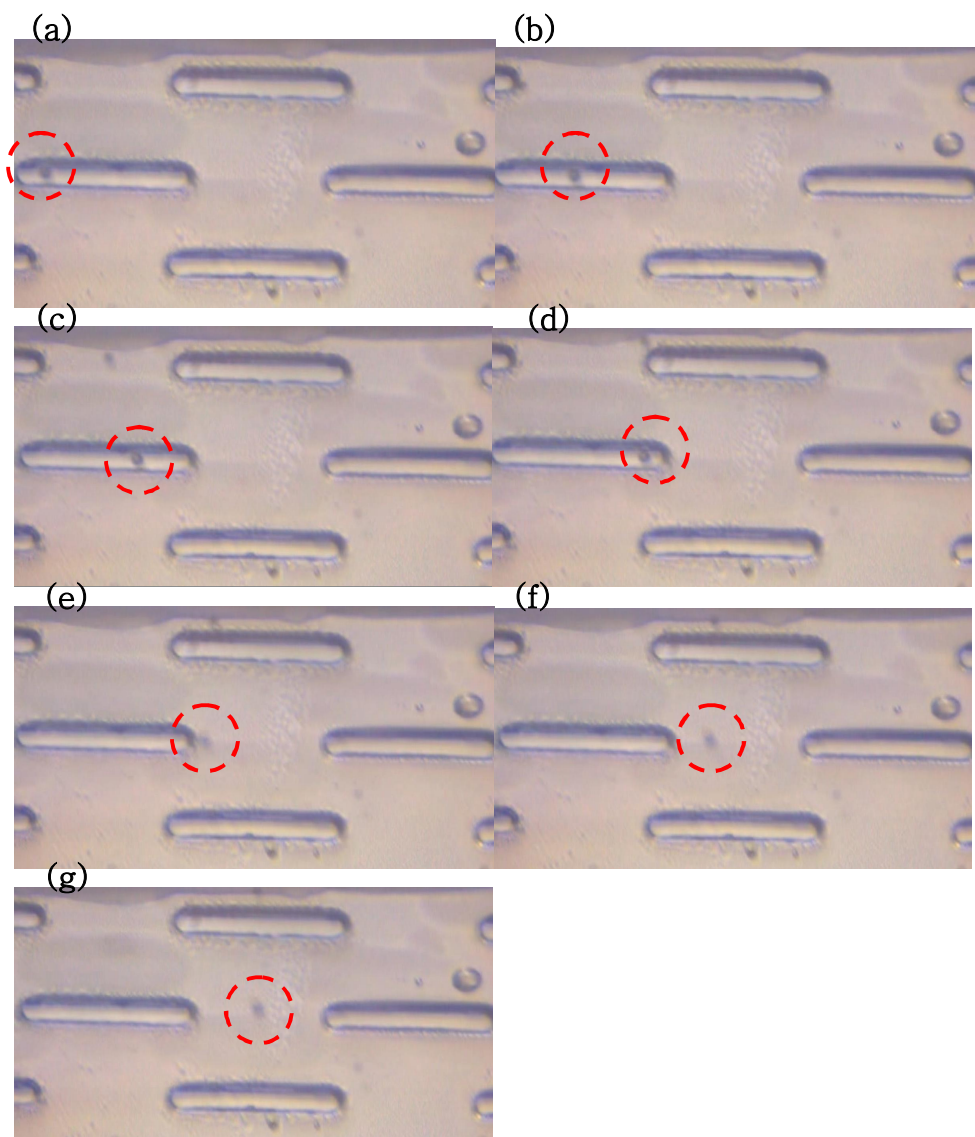
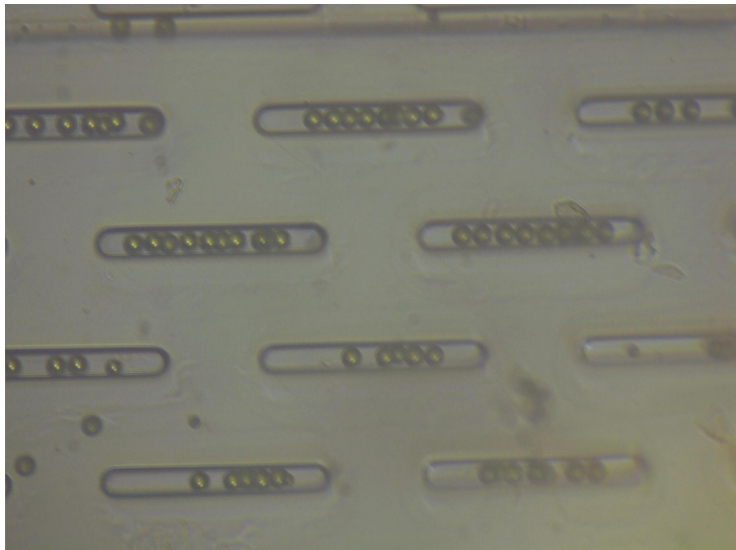


그림 4-5. 분리 부에서 마이크로 비드가 아크릴 막을 통과하며 분리하는 과정 (a) 비드가 3층 채널에서 흐르고 있는 모습 (b) 아래 자기력을 받아 슬릿 사이로 흐르는 모습 (c) 메쉬 슬릿 사이로 내려가는 모습 (d) 비드가 3층 채널에서 2층 채널로 내려가는 모습 (e) 메쉬 아래의 2층 채널에 흐르는 모습 (f) 비드가 2층 채널로 완전히 들어간 모습 (g) 비드가 계속해서 2층 채널에서 흐르는 모습

제 2 항 마이크로 비드 검출 실험

본 논문에서 제안 설계한 미세 유체 칩의 분리부에서의 자성 비드가 3층 채널에서 분리 부 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하여 2층 채널로 비드의 궤적을 바꾸고 나면 다시 검출 부의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 위에 일렬로 정렬된다. 유체 항력으로 인해 유체의 운동 방향과 같은 방향으로 움직이는데, 이때 유체가 선폭이 $12\ \mu\text{m}$ 인 검출 부의 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막의 사이를 빠져 나가면서 분리된 자성 마이크로 비드를 슬릿 위에 올려 놓게 되는데 막의 선폭이 마이크로 비드의 직경보다 작기 때문에 비드가 정렬된다. 정렬이 다 되고 나면 형광으로 계측 할 수 있다. 마찬가지로 자성을 띄지 않는 직경이 $25\ \mu\text{m}$ 인 마이크로 비드는 분리 부의 선폭이 $20\ \mu\text{m}$ 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막이 있는 3층 미세 유체 채널과 2층 미세 유체 채널 사이를 빠져 나가지 못한 채 계속 3층 미세 유체 채널을 흐른다. 이 후 검출 부 우측으로 향해져 있는 채널로 흐른 뒤 2층으로 운동 방향을 바꾼 후 이번 에는 2층 미세 유체 채널과 1층 미세 유체 채널 사이의 선폭이 $12\ \mu\text{m}$ 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 통과 하지 못 한다. 마찬가지로 이 때 마이크로 비는 유체 항력을 받으며 유체와 같은 운동 방향으로 운동하는데 비드의 직경이 막의 선폭보다 크기 때문에 통과하지 못한 채 일렬로 정렬된다. 그림 4-6은 마이크로 비드가 검출 부 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막에서 선형적으로 2차원 정렬된 모습을 보여준다. 이후 이렇게 2차원 일렬 정렬된 마이크로 비드를 형광으로 검출 확인한다.

(a)



(b)

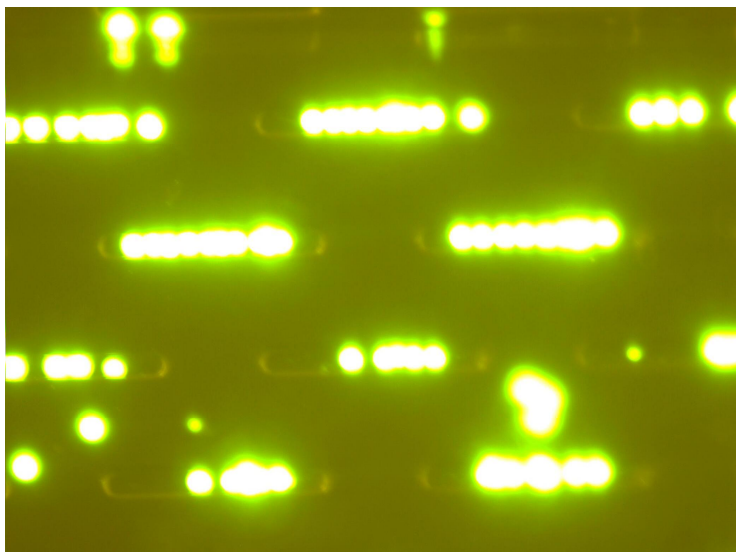


그림 4-6. 25 μm 마이크로 비드 2차원 정렬 검출 실험의 광학
결과 (a) 광학 사진 (b) 형광 사진

제 3 절 마이크로 비드 형광 검출 계측

본 논문에서 제안 설계한 자기영동 기반의 미세유체 칩을 이용하여 16 μm 크기의 자성 비드와 25 μm 의 비자성 비드의 분리 실험 및 검출 실험을 진행하였고 검출된 결과를 형광으로 계측하여 정리 하였다. 제 4장 제 1절의 실험 조건으로 진행하여 검출 부 좌측 부분과 우측 부분을 광학 현미경으로 보았으며 FITC 필터와 TRITC 필터 각각으로 형광 계측하여 자기영동 기반의 분리 순도를 확인하였다. 형광 계측은 NI vision assistant 2014 프로그램을 이용하여 정량화 하였다. 분리 순도는 각 출구에 도달한 목표 마이크로 비드의 개수를 출구에 도달한 전체 마이크로 비드의 개수로 나눈 값으로 계산 하였다.

상기 기술된 형광 계측의 결과 10^3 \# / ml 의 throughput의 조건에서 검출 부 좌측 부분의 FTIC 필터의 순도는 0.2 % 이며 TRITC 필터의 순도는 99.8%가 나왔다. 검출 부 우측 부분의 FRIC 필터의 순도는 87.5% 이며 TRITC 필터의 순도는 12.5% 이다.

그림 4. 트트는 검출 부 좌측 부분과 우측 부분의 광학 현미경 사진, FITC 필터에서의 현미경 사진, 그리고 TRITC 필터에서의 현미경 사진 결과이다. 또한 상기 기술된 프로그램을 이용하여 계측된 형광 정량화 값은 표 4-2에 정리 되어 있으며 마지막으로 그림 4-8에 그래프로 정리하였다.





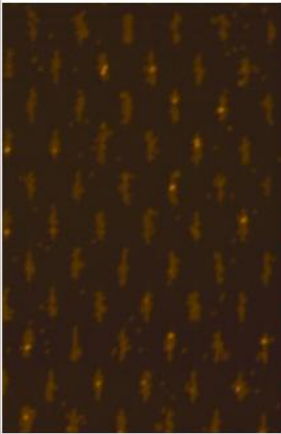
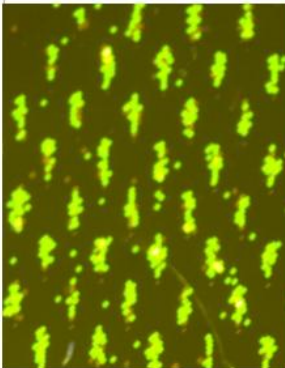
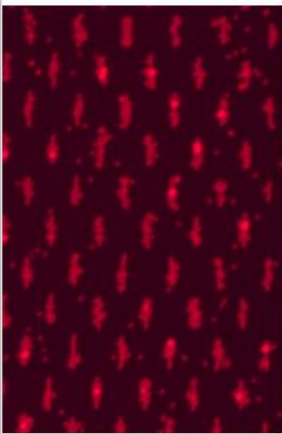
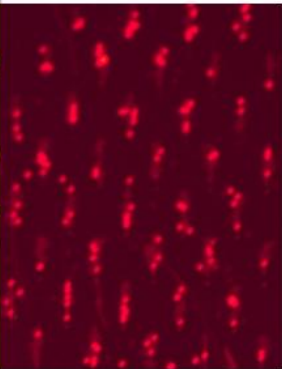
| | | | |
|---------------|-------|---|--|
| Optical Image | Left |  |  |
| | Right |  |  |
| FITC | |  |  |
| TRITC | |  |  |

그림 4-7. 마이크로 비드 2차원 정렬 검출 실험의 광학 및 형광 결과

표 4-2 마이크로 비드 분리 순도 결과

| | FITC (MB1) | TRITC (MB2) |
|-------|------------|-------------|
| TRITC | 99.8 % | 12.5 % |
| FITC | 0.2 % | 87.5 % |

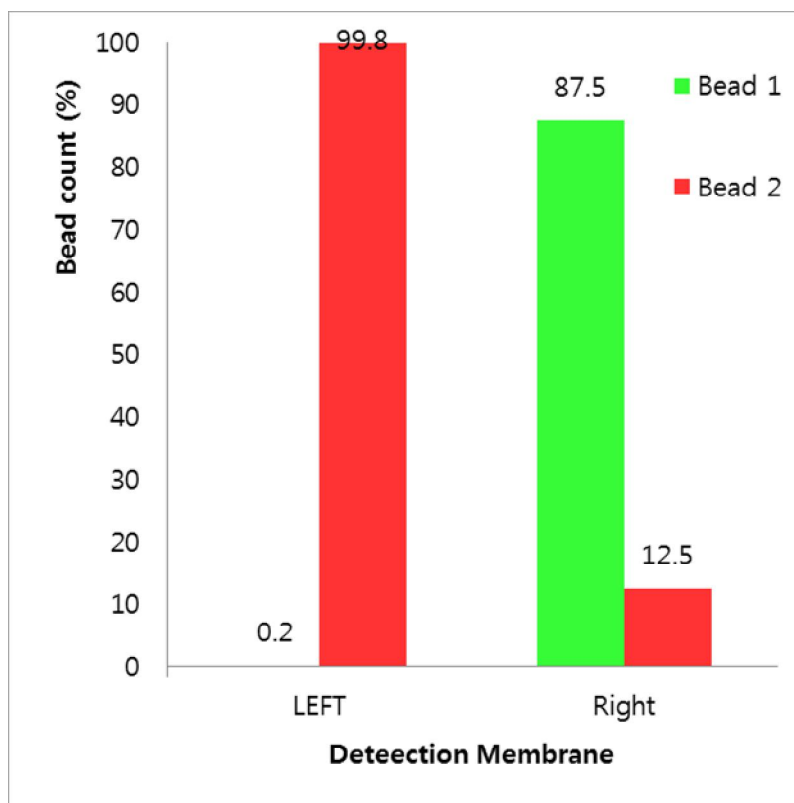


그림 4-8. 마이크로 비드의 분리 순도의 그래프 표시

제 5 장 결론

본 논문에서는 기존의 미세 유체 칩과 다르게 새로운 방식으로, 폴리머 특징과 매우 용이한 소프트 MEMS 공정을 이용하여 미세유체역학·전자기학적으로 간단한 지배 방정식 모델을 따르는 자기영동 기반의 마이크로 비드 분리 및 형광 검출이 가능한 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막을 가지는 기하학적으로 자유로운 구조의 다층 미세 유체 칩을 제안 및 설계하였고 제작 완료 후 실험을 하여 유의미한 결과를 얻었다.

암표지자의 면역검증법을 위한 마이크로 비드 라벨로써 자성 비드가 갖는 유리한 특징을 고려하여 외부 영구자석으로 인한 자기영동 기반 분리 및 비드의 형광 검출을 위한 미세유체 칩을 설계 및 제작을 위하여, FITC 필터에 발광하는 노란 형광 표지가 표면 처리된 직경 $25\ \mu\text{m}$ 크기의 비자성 마이크로 비드와 TRITC 필터에 반응하는 붉은 형광 표지가 표면 처리된 직경 $16\ \mu\text{m}$ 크기의 자성 비드의 고순도 분리 및 검출 실험을 진행하였고 이를 고려하여 총 3개의 층으로 이루어진 PDMS 미세 유체 채널과 PDMS 다층 미세 유체 채널로 이루어진 3층과 2층 채널 사이의 비드 분리 부에서 선 폭이 $20\ \mu\text{m}$ 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 한 개와 PDMS 다층 미세 유체 채널로 이루어진 2층과 1층 채널 사이의 좌우 비드 검출 부에서 선 폭이 $12\ \mu\text{m}$ 인 슬릿 모양의 망 형태 폴리우레탄 아크릴 막 2개를 MEMS 공정으로 제작하였다.

나아가 폴리우레탄 아크릴 막의 유체 저항을 줄여 높은 효율의 서로 다른 크기의 마이크로 비드를 분리 및 검출하기 위해 망 형태 막의 기하학적 모양을 슬릿 모양으로 설계하였으며 이때의 전체 미세 유체 칩의 기하학적인 모양을 갖고 유체 저항, 유체 속력, 유체 Reynolds 수 등의 미세유체학적 고찰과 분석 그리고 COMSOL (multiphysics®) 컴퓨터 시뮬레이션을 하였다. 나아가 분리부에서의 외부 자석에 대한

전자기학적인 고찰과 분석 그리고 컴퓨터 계산을 하였다. 이를 토대로 마이크로 비드에 작용하는 중력, Stoke's 유체 항력, 자기력을 계산하였다.

16 μm 크기의 자성 입자와 25 μm 크기의 비자성 입자를 3층 미세 유체 채널에 주입하면 마이크로 비드 중 크기가 작은 마이크로 비드는 외부 자석의 자기력을 받아 치수가 20 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하여 2층 미세 유체 채널에 흐르게 되고 크기가 큰 마이크로 비드는 치수가 20 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막을 통과하지 못하고 3층 미세 유체 채널을 흐른다. 나아가 2층으로 흐르는 크기가 작은 비드는 좌측 1층 미세 유체 채널 위의 치수가 12 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막 위에 2차원 일렬로 정렬 되고 3층에 흐르던 크기가 큰 마이크로 비드는 2층 미세 유체 채널에 통과 1층 미세 유체 채널 위에 치수가 12 μm 인 폴리우레탄 아크릴 막 위에 2차원 정렬되어 현미경을 통해 형광으로 측정 검출 되었다.

10^3 #/ml 농도의 마이크로 비드 샘플을 110 Pa의 압력으로 다층 미세유체 칩의 입구에 주입 하여 PBS 수용액의 유체 속도를 약 1 mm/s으로 유지 하였으며 분리 부에서 외부 1.3 T 의 $6\text{mm} \times 6\text{mm} \times 2\text{mm}$ (너비 \times 깊이 \times 높이) 네오디움 자석이 만드는 외부 자기장으로 인해 분리되어, 실험 결과 검출 부 왼쪽에서는 99.8%의 분리 순도로 자성 마이크로 비드가 검출이 되었으며 검출 부 오른쪽에서는 87.5%의 분리 순도로 비자성 마이크로 비드가 검출이 되었다.

본 논문에서 개발된 PUA mesh를 가지는 미세유체 칩은 자기영동 이용한 암표지자 분리 및 검출의 방법에 효과적으로 적용될 수 있다.

참고문헌

- [1] E. Crowley, F. D. Nicolantonio, F. Loupakis, and A. Bardelli, "Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood," *Nat Rev Clin Oncol.*, vol. 10, pp. 472–484, July 2013
- [2] K. Patidar, A. Deshmukh, S. Bandaru, C. Lakkaraju, A. Gridhar, G. VR, T. Banerjee, A. Nayarisseri, and S. K. Singh, "Virtual screening approaches in identification of bioactive coumpounds akin to Delphinidin as potential HER2 inhibitors for the treatment of breast cancer," *Asian Pac J Cancer Prev.*, vol. 17, pp. 2291–2295, 2016
- [3] H. C. Tekin, and M. A. M. Gijs, "Ultrasensitive protein detection: a case for microfluidic magnetic bead-based assays," *Lab Chip.*, vol. 13, pp. 4711–4739, Sep 2013
- [4] J. C. Rife, M. M. Miller, P. E. Sheehan, C. R. Tamanaha, M. Tondra and L. J. Whiteman, "Design and performance of GMR sensors for the detection of magnetic microbeads in biosensors," *Sens and Actuators, A*, vol. 107, pp. 209–218, Nov 2003.
- [5] M. H. Oh, "A study on Design, Fabrication and Application of Magnetophoreisis-based Microfluidic Chip for Multiplex Biomolecular Detection," MS. thesis, Seoul : Seoul National University, 2016
- [6] M. Wang, N. Jing, I. H. Chou, G. L. Cote, and J. Kameoka, "An optofluidic device for surface enhanced Raman spectroscopy," *Lab Chip.*, vol. 7, pp. 630–632, 2007
- [7] K. Yul, H. Kang, S. H. Lee, J. K. Yang, J. H. Kim, Y. S. Lee, et al., "Nanoslit membrane-integrated fluidic chip for protein detection based on size-dependent particle trapping," *Lab Chip.*, vol.

14, pp. 273–274, Jan 2014

[8] NA Mortensen, F. Okkels, and H. Bruus, “Reexamination of Hagen–Poiseuille flow: Shape dependence of the hydraulic resistance in microchannels,” *Phys Rev E*, vol. 71, May 2005

[9] M. Hejazian, W. Li, and N.–T. Nguyen, “Lab on a chip for continuous–flow magnetic cell separation,” *Lab Chip*, vol. 15, pp. 959, Dec 2015

[10] R. Engel–Herbert, and T. Hesjedal, “Calculation of the magnetic stray field of a uniaxial magnetic domain” *J Appl Phys*, vol. 97, pp. 074504, 2005

[11] D. Tahk, S.–M. Paik, J. Lim, S. Bang, S. Oh, H. Ryu and N. R. Jeon, "Rapid Large Area Fabrication of Multiscale Through–hole Membrane," *Lab Chip*, 2017.

[12] K. Khanafer, A. Duprey, M. Schlicht, and R. Berguer, “Effects of strain rate, mixing ratio, and stress–strain definition on the mechanical behavior of polydimethylsiloxane (PDMS) material as related to its biological applications,” *Biomed Microdevices*, vol. 11, pp. 503–508, Dec 2008

[13] J. H. Koschwanetz, R. H. Carlson, and D. R. Meldrum, “Thin PDMS films using long spin times or tert–butyl alcohol as a solvent,” *PLOS ONE*, vol. 4, Feb 2009

[14] I. D. Johnston, D. K. McCluskey, C. K. L. Tan, and M. C. Tracey, “Mechanical characterization of bulk Sylgard 184 for microfluidics and microengineering,” *J Micromech Microeng*, vol. 24, pp. 035017, Jan 2014

Abstract

A Study on Design and Fabrication of Magnetophoresis–based Microfluidic Chip with Polyurethane Acrylate Mesh

Myungjin Chung

Electrical and Computer Engineering

The Graduate School

Seoul National University

In this paper, with new approach unlike conventional microfluidic chips, by using characteristic of polymer and extremely simple soft MEMS fabrication, multilayer microfluidic chip of geometrically free structure with slit shape mesh–type polyurethane acrylate membrane following simple microfluidic and electromagnetic governing equation model that has feasibility of magnetophoresis–based microbead separation and fluorescent detection was suggested and fabricated; also, significant results were acquired in the experiment after the fabrication.

To design and fabricate the microfluidic chip for magnetophoresis–based separation by external permanent magnet and fluorescent detection of microbead, considering the fact of the characteristic that magnetic bead has as a microbead label for tumor–marker immunoassay, the experiment of high sensitivity

separation and detection of non-magnetic bead with 25 μm size in diameter with surface treatment of yellow fluorescent labelling that emit under the FITC filter and magnetic bead with 16 μm size in diameter with surface treatment of pink fluorescent labelling that emit under the TRITC filter were conducted. Considering this fact, PDMS microfluidic channel with total three floors and a 20 μm line width slit shape mesh-type polyurethane acrylate membrane between 3rd floor and 2nd floor channel consisted of PDMS multilayer microfluidic channel in microbead separation site and two 12 μm line width slit shape mesh-type polyurethane acrylate membranes between 2nd floor and 1st floor channel consisted of PDMS multilayer microfluidic channel in microbead left/right detection site were fabricated by MEMS fabrication process.

Furthermore, the geometrical shape of mesh-type membrane was designed in slit shape to separate and detect different sized microbeads in high efficiency by reducing the hydraulic resistance of polyurethane acrylate membrane; also, with this geometrical shape of entire microfluidic chip, microfluidic study, analysis and computer simulation calculation was conducted. Moreover, electromagnetic study, analysis and computer simulation calculation on external magnet was conducted.

After injecting 16 μm size magnetic bead and 25 μm size non-magnetic bead in 3rd floor microfluidic channel, smaller size microbead pass through the 20 μm size polyurethane acrylate membrane by magnetic force of external magnet and flow in the 2nd floor microfluidic channel and bigger size microbead cannot pass through the 20 μm size polyurethane acrylate membrane and kept

flow in 3rd floor microfluidic channel. Furthermore, smaller size microbead flowing in 2nd floor is linearly aligned in two-dimension on the 12 μm size polyurethane acrylate membrane above the left part 1st floor microfluidic channel and bigger size microbead flowing in the 3rd floor pass through the 2nd floor microfluidic channel and is linearly aligned in two-dimension on the 12 μm size polyurethane acrylate membrane above the right part 1st floor microfluidic channel. Finally, both left and right part of detection site were detected by fluorescent using microscope.

Injected in the inlet of multilayer microfluidic chip with pressure of 110 Pa, microbead sample of 10^3 #/ml density was separated by external magnetic field made by external neodymium magnet in detection site. Stating the experiment results, magnetic bead was detected with 99.8% of separation purity in the left part of detection site and non-magnetic bead was detected with 87.5% of separation purity in the right part of detection site.

Microfluidic chip with PUA mesh developed in this paper can be efficiently applied in the method of tumor marker separation and detection using magnetophoresis.

Keywords : magnetophoresis, fluorescent detection, slit shape, mesh-type, Polyurethane Acrylate Membrane, multilayer microfluidic chip

Student Number : 2015 – 22805